

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(mention Sciences)

par

MICHEL NIEL

1^{ère} THÈSE - Contribution à la chimie du B-naphtol
et du B-méthoxynaphtalène.

2^{ème} THÈSE - Données récentes de chimiothérapie antivirale.

SOUTENUES LE 10 JUIN 1966, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN.

MM. Raymond QUELET Président

Henri NORMANT }
Michel SY } Examineurs

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(mention Sciences)

par

MICHEL NIEL

1^{re} THÈSE - Contribution à la chimie du B-naphtol
et du B-méthoxynaphtalène.

2^{me} THÈSE - Données récentes de chimiothérapie antivirale.

SOUTENUES LE 10 JUIN 1966, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN.

MM. Raymond QUELET Président

Henri NORMANT
Michel SY } Examineurs

THESIS

Presented

À LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR EN MATHÉMATIQUES

par la thèse de

par

MICHEL NIEL

présentée

le 21 JUILLET 1937 - Copie déposée à la Bibliothèque de la Faculté

et au H. B. de la Faculté

La thèse a été jugée digne de l'insigne de la Faculté

Le 21 JUILLET 1937 - Le Recteur de l'Université de Paris

Le Secrétaire

M. NIEL

Le 21 JUILLET 1937

M. NIEL



A mes parents

Monsieur le Professeur Henri LANGE, Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Strasbourg, et Madame LANGE, née de la Roche, ont été les premiers à m'apprendre que j'étais admis à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

Monsieur le Professeur Henri LANGE, qui a accepté d'être le directeur de mon travail, et Madame LANGE, ont été les premiers à m'apprendre que j'étais admis à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

Monsieur Michel W., Maître de Recherche au C.N.R.S., et Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Strasbourg, ont été les premiers à m'apprendre que j'étais admis à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

Monsieur le Professeur Henri LANGE, Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Strasbourg, et Madame LANGE, née de la Roche, ont été les premiers à m'apprendre que j'étais admis à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

Monsieur le Professeur Henri LANGE, Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Strasbourg, et Madame LANGE, née de la Roche, ont été les premiers à m'apprendre que j'étais admis à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

A mes frères

Monsieur le Professeur Henri LANGE, Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Strasbourg, et Madame LANGE, née de la Roche, ont été les premiers à m'apprendre que j'étais admis à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

AVANT - PROPOS

Nous remercions Monsieur le Professeur Raymond QUELET d'avoir accepté de patronner cette thèse et de l'honneur qu'il nous fait en présidant ce Jury.

Que Monsieur le Professeur Henri NORMANT qui a accepté d'être le rapporteur de notre travail devant la Commission d'Examen, trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur Michel SY, Maître de Recherche au C.N.R.S. et Directeur du Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT a dirigé nos travaux ; qu'il soit remercié pour les conseils qu'il nous a prodigués et qu'il trouve ici l'expression de sa profonde gratitude.

Nos recherches ont été effectuées dans le cadre des Services de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT, que Monsieur le Professeur Raymond FERRANDO, Ancien Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT, et Monsieur le Professeur André CHARTON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT, qui nous ont donné les moyens d'effectuer notre travail, soient assurés de notre attachement.

Une bourse de recherche nous fut attribuée par l'Institut National de la Recherche Agronomique et nous en remercions très vivement le Directeur, Monsieur J. BUSTARRET.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre respectueuse reconnaissance à Monsieur le Professeur G. LESBOURIES, Président de l'Académie de Médecine.

L'étude spectrographique infrarouge a été effectuée par Madame Andrée MATHIEU qui dirige le Laboratoire de Spectroscopie du Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium ; c'est grâce à l'interprétation des spectres que nous avons pu confirmer la structure de nos composés. Nous en remercions vivement Madame Andrée MATHIEU.

Les essais biologiques ont été effectués par Monsieur le Professeur Charles PILET, Laboratoire de Microbiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT, que nous remercions, ainsi que Monsieur et Madame L. DHENNIN (Laboratoire Central de Recherche et de Contrôle du Ministère de l'Agriculture, MAISONS-ALFORT), pour les tests effectués vis à vis du virus de la fièvre aphteuse.

Nous remercions également Mademoiselle Bianca TCHOUBAR, Directeur de Recherche au C.N.R.S. pour les conseils qu'elle nous a prodigués avec bienveillance.

Nous remercions Monsieur R. LEVY, Directeur de Recherche au C.N.R.S. qui dirige le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. où ont été effectuées les microanalyses mentionnées dans ce travail.

Les spectres R.M.N. ont été effectués dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur Jean JULLIEN (Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Faculté des Sciences d'ORSAY). Nous le prions de trouver ici l'expression de nos remerciements.

Je tiens à remercier Mademoiselle Josette PERROT de sa collaboration.

Mes remerciements vont également à mes Camarades de Laboratoire et en particulier à Monsieur Joël OIRY pour l'assistance qu'il m'a apportée lors de l'achèvement de ce travail.

 CONTRIBUTION A LA CHIMIE DU β -NAPHTOL

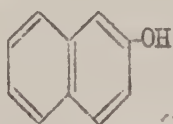
ET DU β -METHOXYNAPHTALENE

Michel NIEL

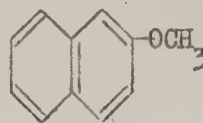
Le β -naphtol (I) fut décrit pour la première fois en 1869 par SCHAEFFER (1). Seize ans plus tard, en 1885, SCHULZE le retira pour la première fois du goudron de houille (2). Plus tard MORGAN et PETTET (3), en 1935, dans une synthèse des méthodes utilisées avec succès pour isoler un certain nombre de phénols du goudron de basse température, séparèrent, entre autres, le β -naphtol. AGDE et KAHLES (4) l'isolèrent également en 1944.

Dans sa thèse publiée en 1947, André PARANT (5) mentionna le β -naphtol et remarqua qu'un autre naphtol existait à côté de ce dernier (en plus de l' α -naphtol qui, lui-même, avait fait l'objet de nombreux travaux) : il s'agit d'un méthylnaphtol que PARANT suppose être le méthyl-7 β -naphtol. Ceci a d'ailleurs été repris par SY et LEJEUNE dans différents travaux (6).

L'éther méthylique du β -naphtol (β -méthoxynaphtalène) (II) a également fait l'objet de nombreux travaux (7) (8) : C'est en effet la néroline connue en parfumerie sous le nom de "yara-yara" (9).



(I)



(II)

Outre les travaux relatifs à l'isolement du β -naphtol du goudron de houille, les recherches sur ce composé furent très importantes. En effet, c'est une des matières premières pour la synthèse des stéroïdes (10).

Il nous a donc semblé intéressant de connaître les positions où les réactions d'acylation se fixaient.

Si nous prenons tout d'abord le cas du naphtalène, il est connu (11) que lors de l'acétylation un mélange de dérivés acétylés en position α et en position β est toujours obtenu, la proportion des deux isomères étant fonction du solvant utilisé, de la quantité de chlorure d'aluminium par rapport au chlorure d'acide et de la température de la réaction. La proportion du composé est de 91 % lorsque le chloroforme ou le chlorure de méthylène sont utilisés,

85 % avec le chlorobenzène, 70 % avec l'o-dichlorobenzène, 65 % avec le sulfure de carbone, le tétrachlorure de carbone, l'hexane ou le cyclohexane, 30 % avec l'o-nitrotoluène, 25 % avec le nitrobenzène. D'autre part, l'addition du catalyseur et du chlorure d'acide au naphthalène dissous dans le solvant donne un rendement en dérivés α supérieur à celui obtenu en ajoutant le chlorure d'acide et le naphthalène à une suspension de chlorure d'aluminium dans le même solvant.

Une synthèse des études de l'acétylation du méthoxy-2 naphthalène a été décrite par GIRDLER, GORE et HOSKINS (12) lors de la rédaction de ce présent travail. Ces auteurs relatent les travaux de GATTERMANN (13), de NOLLER (14), de ROUSSET (15) et de FRIES (16) qui mentionnent que le méthoxy-2 naphthalène est acétylé en position 1 lorsque le sulfure de carbone est utilisé comme solvant.

Ces méthodes diffèrent du fait que le catalyseur peut être additionné en dernier (méthode d'ELBS) ou, au contraire, du fait que ce soit le chlorure d'acétyle qui est additionné en dernier (méthode de BOUVEAULT) ou encore que l'addition finale soit un mélange de composé à acyler et de chlorure d'acide (méthode de CLAUS) (17).

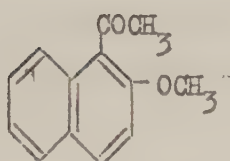
Il est également possible d'opérer l'acétylation dans le benzène mais, à côté du composé acétylé en position 1, on obtient des quantités assez importantes d'acétyl-1 naphtol-2, c'est-à-dire qu'il y a eu au cours de l'acétylation, une déméthylation. GALLE (18) a également préparé le méthoxy-2 acétyl-1 naphthalène (III) en utilisant comme catalyseur le chlorure de titane et le benzène comme solvant.

Si le nitrobenzène est utilisé comme solvant, le produit principal de la réaction est donné comme étant le dérivé acétylé en position 6 (19), (20). BUU-HOI (21) indique qu'il a obtenu lors de l'acétylation du méthoxy-2 naphthalène en utilisant le nitrobenzène comme solvant, à côté de l'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IV), un composé qui est l'acétyl-1 méthoxy-7 naphthalène (V), c'est-à-dire que si nous revenons à la formule du β -méthoxy naphthalène la substitution s'est effectuée en position 8. Ceci montre que les positions les plus

réactives du β -méthoxy naphthalène sont la position 1, la position 6 et ensuite la position 8.

Toutefois, il est à noter que ROBINSON mentionne qu'il obtiendrait le dérivé en position 7 (du fait qu'il indique que l'oxime de l'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène par transposition de BECKMANN donne l'acétylanino-7 méthoxy-2 naphthalène. $F = 118 - 123^\circ$).

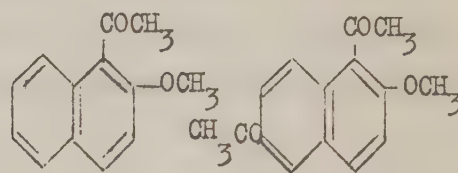
Dans un autre mémoire, BUU-HOI (22) isola également un dérivé diacétylé : le diacétyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (VI). Rdt = 1,4 %



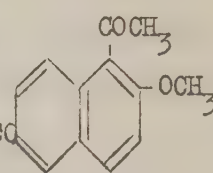
(III)



(IV)



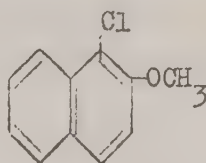
(V)



(VI)

Nous avons donc opéré différentes réactions d'acétylation du β -méthoxy naphthalène et obtenu comme produit principal les dérivés acétylés en position 6.

Toutefois, pour confirmer que ces acétylations s'étaient effectivement produites en position 6, nous avons opéré les mêmes réactions d'acylation, non pas sur le méthoxy-2 naphthalène mais sur le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (VII).



(VII)

Cette acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène avait déjà été effectuée par ROBINSON (23) qui effectuait l'acétylation dans le nitrobenzène et obtenait le chloro-1 acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène avec un rendement de 78 %.

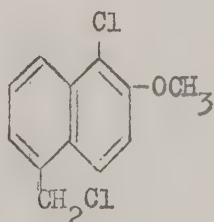
Nous avons effectué l'acétylation dans les mêmes conditions, avec un rendement de l'ordre de 75 %. Nous avons également opéré cette acétylation dans différents autres solvants, et en particulier le chlorure de méthylène ; nous avons alors obtenu l'acétyl-6 chloro-1 β -naphtol par acétylation dans le nitrobenzène.

Il est donc à noter que lorsque la position 1 du méthoxy-2 naphthalène est bloquée, il est possible d'effectuer l'acétylation en position 6 avec un solvant tel que le chlorure de méthylène. Un autre essai effectué dans le sulfure de carbone donne le dérivé acétylé en 6 avec un rendement légèrement inférieur.

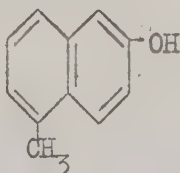
Lors de ces acétylations nous n'avons jamais obtenu de dérivé acétylé en autre position, en position 8 par exemple.

La position 6 semble donc être la plus réactive lorsque la position 1 du β -méthoxy naphthalène est occupée. Il ne semble pas que la position 8 soit alors réactive. Par contre, la chlorométhylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène semble donner le dérivé chlorométhylé en position 5 et non pas en position 6 comme on pourrait s'y attendre.

En effet, la réduction du chlorométhyl-5 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (VIII) (zinc + acide acétique) donne après déchloration et déméthylation le méthyl-5 β -naphtol (IX) qui est identique à celui décrit dans la littérature (24).



(VIII)



(IX)

Le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (VII) a été préparé de deux manières différentes, la première en chlorant le β -naphthol en milieu acétique et en opérant ensuite une méthylation de ce chloro-1 β -naphthol avec le sulfate de méthyle en milieu potassique ; la seconde en méthylant le β -naphthol afin d'obtenir le β -méthoxy-naphthalène et en chlorant ce composé par le N-chloro-succinimide (25).

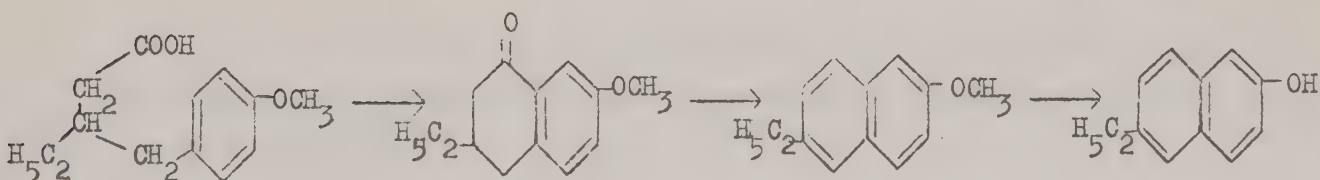
Il est à noter que lors de la chloration du β -naphthol un composé tétrachloré est obtenu, qui semble être le tétrachloro-1,1,3,4 dihydro-1,2 céto-2 naphthalène déjà décrit dans la littérature (26).

La préparation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène constituera la première partie de notre travail.

Dans la seconde partie nous traiterons des réactions d'acylation.

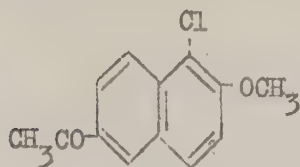
Et tout d'abord l'acétylation du méthoxy-2 naphthalène au sein du nitrobenzène, acétylation qui conduit à l'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IV), à l'acétyl-1 méthoxy-7 naphthalène (V) et au diacétyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (VI). L'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène a ensuite été réduit en éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène soit par la méthode de WOLFF-KISNER modifiée par HUANG-MINLON (27), soit par la méthode de CLIMMENSEN (28), les meilleurs rendements ayant été obtenus grâce à la première méthode.

L'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène avait été synthétisé par LEVY (29).

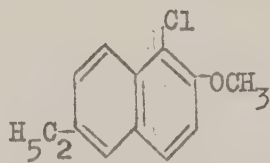


Par acétylation de l'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène, nous avons obtenu l'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène, ce composé a été réduit pour donner le diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène, nous avons également obtenu ce dérivé par acétylation puis réduction de l'éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène. La déméthylation en présence de chlorhydrate de pyridine nous a donné le diéthyl-1,6 β -naphtol.

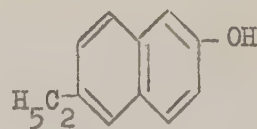
Ensuite sera traitée l'acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène que nous avons effectuée dans le nitrobenzène avec un rendement de 75 % et dans le chlorure de méthylène avec un rendement de 92 %. L'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (X) a été réduit en éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XI). L'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène par déméthylation et déchloration par l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge donne l'éthyl-6 β -naphtol (XII). Par simple déméthylation par l'acide bromhydrique en milieu acétique, l'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène conduit à l'éthyl-6 chloro-1 β -naphtol (XIII).



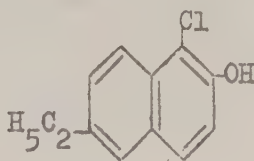
(X)



(XI)



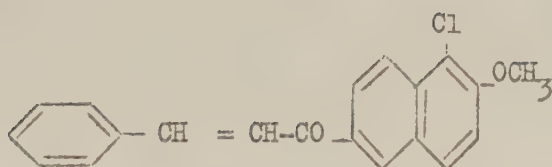
(XII)



(XIII)

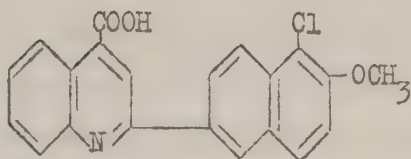
L'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (X) a été condensé avec l'aldéhyde benzoïque en présence de soude pour obtenir la chalcone correspondante (30) (XIV).

...

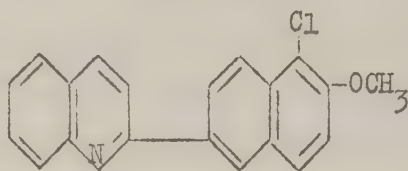


(XIV)

La réaction de PFITZINGER (31) sur (X) (isatine dans éthanol + potasse) donne l'acide (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 cinchoninique (XV) qui par décarboxylation donne la quinoléine correspondante (XVI).

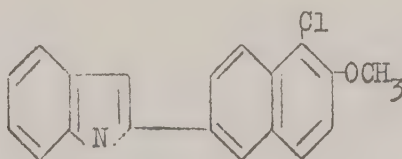


(XV)



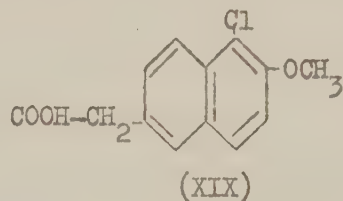
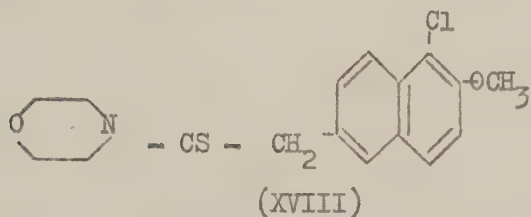
(XVI)

Par chauffage de (X) à 185-190° avec la phénylhydrazine la phénylhydrazone est obtenue, qui chauffée à 300° en présence du chlorure de zinc donne le (chloro-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-2 indole (XVII).



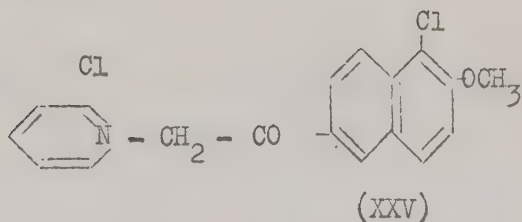
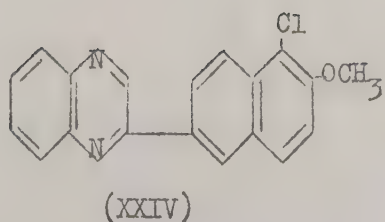
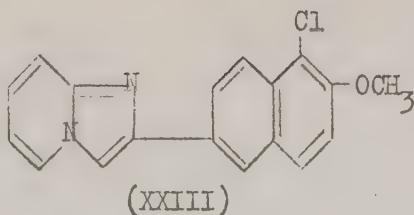
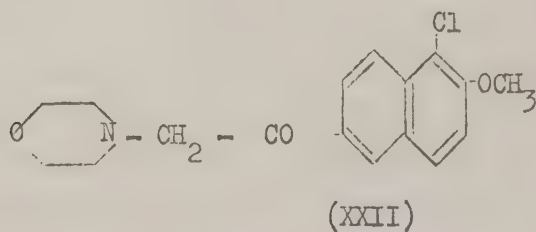
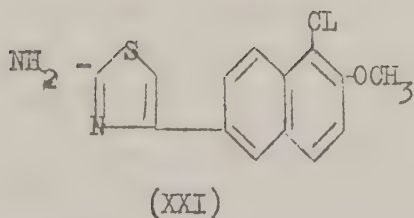
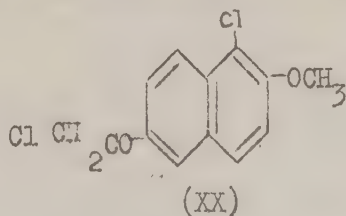
(XVII)

En présence de soufre et de morpholine (X) donne le dérivé thiomorpholide : le chloro-1 méthoxy-2 naphtylacétothiomorpholide-6 (XVIII) et par hydrolyse l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6 acétique (XIX).



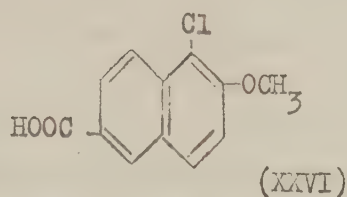
L'oxine de (X) par réaction de BECKMANN (32) donne l'acétarino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène comme nous le verrons ultérieurement.

Nous avons également préparé l' ω -chloracétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XX) par réaction du chlorure de sulfuryle sur (X) dissous dans le chloroforme. (XX) a été ensuite condensé avec la thiourée, la morpholine, l'amino-2 pyridine, l'o-phénylènediamine et la pyridine (XXI à XXV).



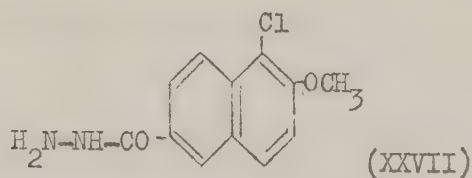
...

L'oxydation de (X) par l'hypobronite de sodium donne l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6 carboxylique (XXVI) déjà décrit par ROBINSON (33).

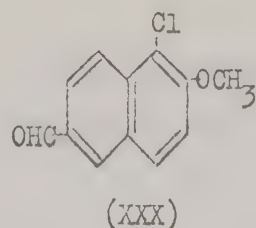
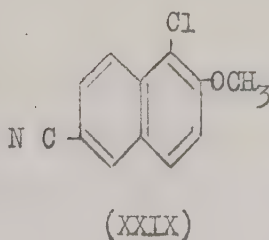
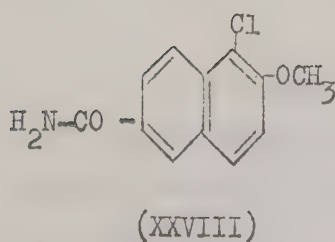


Des dérivés du chlorure de l'acide (XXVI) furent synthétisés par condensation entre autre avec la diéthylamine, l'o-aminopyridine et la méthoxy-4 aniline.

L'ester éthylique de (XXVI) condensé avec l'hydrazine donne l'hydrazide correspondant (XXVII) qui fut condensé avec différents aldéhydes et cétones l'isocyanate de phényle, l'isothiocyanate de phényle, l'acétonylacétone.



D'autre part le chlorure de l'acide (XXVI) avec l'ammoniaque donne l'anide correspondant (XXVIII) qui conduit au nitrile (XXIX) par déshydratation et le chloro-1 méthoxy-2 formyl-6 naphthalène (XXX) par l'hypophosphite de sodium et l'alliage de Raney en milieu hydroacétique (caractéristiques physiques semblables au composé décrit par ROBINSON (34), qui l'obtenait par oxydation ménagée de l'acide β -(chloro-5 méthoxy-6 naphtoyl-2) propionique dont nous parlerons ultérieurement).

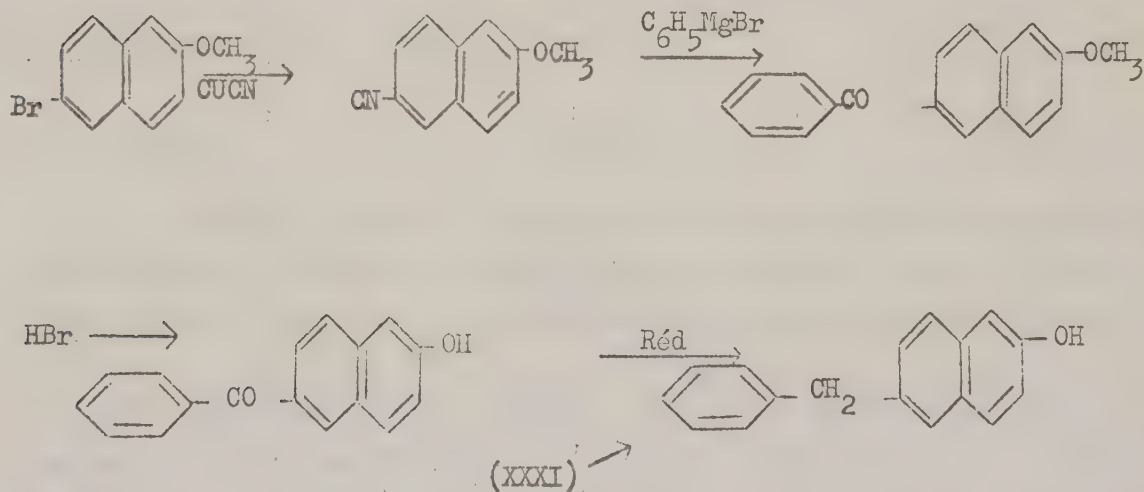


Enfin, dans le chapitre II, seront étudiées les acylations du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène qui permirent d'obtenir le propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, le butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, le benzoyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et le phénylacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Ces différents acyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalènes ont été réduits respectivement en propyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, butyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, benzyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et phényléthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Ces composés ont été ensuite déméthylés et déchlorés selon la méthode habituelle pour donner les propyl-6, butyl-6, benzyl-6, phényléthyl-6 β -naphtol déjà décrits dans la littérature.

En particulier, ARNOLD (35) prépara le benzyl-6 β -naphtol (XXXI) à partir du bromo-6 méthoxy-2 naphthalène.

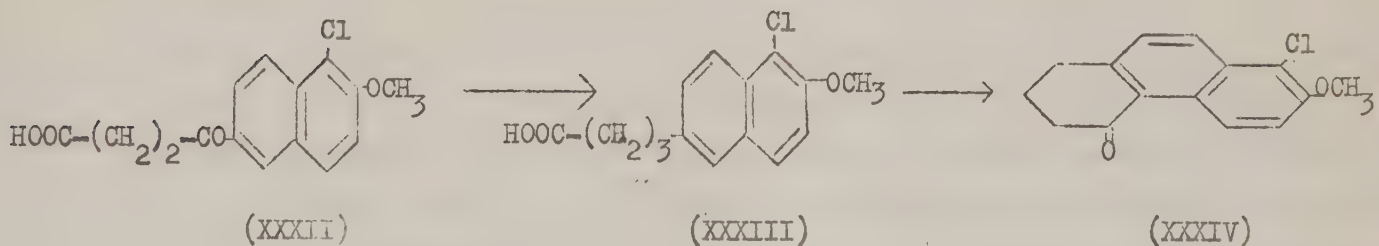


Nous avons également obtenu ce benzyl-6 β -naphthol comme nous le verrons ultérieurement par benzylation directe du chloro-1 β -naphthol.

D'autre part, par simple dénéthylation par l'acide bromhydrique en milieu acétique, nous avons obtenu les chloro-1 propyl-6 β -naphthol, chloro-1 butyl-6 β -naphthol, chloro-1 benzyl-6 β -naphthol et phényléthyl-6 chloro-1 β -naphthol.

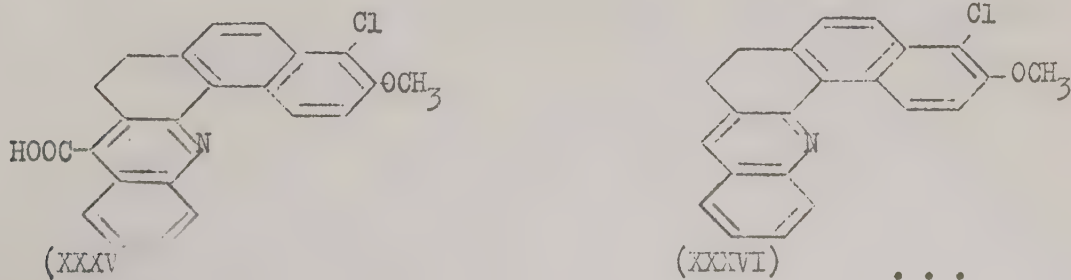
Cette déméthylation n'a pu être effectuée que par l'acide bromhydrique, la méthode au chlorhydrate de pyridine qui fut utilisée pour déméthyliser des polyalkylanisoles (6) n' a pas permis la déméthylation.

L'anhydride succinique a également été condensé sur le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dans le nitrobenzène et en présence de chlorure d'aluminium et a donné l'acide β -(chloro-1 méthoxy-2 naphthoyl-6) propionique (XXXII) déjà préparé par ROBINSON. Cet acide est réduit selon CLEMMENSEN en acide γ -(chloro-1 méthoxy-2 naphthyl-6) butyrique (XXXIII). Par cyclisation, soit en utilisant la méthode de ROBINSON (34) (chlorure de l'acide en présence de chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone), soit en utilisant la méthode à l'acide polyphosphorique, le chloro-1 méthoxy-2 céto-5 tétrahydro-5,6,7,8 phénanthrène (XXXIV) est obtenu.

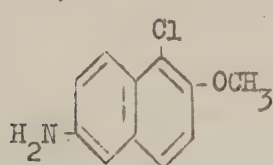


L'acide (XXXIII) a également été obtenu par hydrolyse du dérivé thionorpholide du butyroyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène selon la réaction de WILLGERODT (36). Toutefois le rendement par cette seconde méthode est inférieur

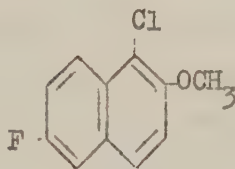
La condensation de l'isatine dans l'alcool en présence de potasse selon la réaction de PFITZINGER conduit à l'acide cinchoninique correspondant : acide (chloro-1 méthoxy-2) naphtho[a] dihydro-3,4 acridine-5 carboxylique et par décarboxylation la (chloro-1 méthoxy-2) naphtho[a] dihydro-3,4 acridine-5



Le chapitre III sera consacré à l'amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXXVII), au fluoro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXXVIII) et au fluoro-6 β -naphtol (XXXIX).



(XXXVII)



(XXXVIII)



(XXXIX)

Seuls deux fluoronaphtols étaient décrits dans la littérature le fluoro-4 naphtol-1 et le fluoro-7 naphtol-1 (37). Nous avons préparé le fluoro-6 β -naphtol (XXXIX) de deux manières différentes :

La première consiste à effectuer une réaction de SCHIEMANN (38) sur l'amino-6 méthoxy-2 naphthalène (XL) et à déméthyliser le fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène obtenu, la seconde à effectuer une semblable réaction de SCHIEMANN, mais cette fois sur le chloro-1 amino-6 méthoxy-2 naphthalène (XXXVII) et à déméthyliser et à déchlorer le chloro-1 fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène obtenu (XXXVIII) ou à déméthyliser (XXXVIII) pour obtenir le chloro-1 fluoro-6 β -naphtol qui est ensuite déchloré en (XXXIX).



(XL)

L'amino-6 méthoxy-2 naphthalène et l'amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène furent synthétisés à partir des acétyl méthoxy naphthalènes correspondant par action du pentachlorure de phosphore sur leurs oximes : on obtient l'acétyl-amino-6 méthoxy-2 naphthalène (selon la technique de BECKMANN (32) et l'acétyl-amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène ; l'hydrolyse des acétylaninos donne les amines correspondantes.

L'acétylamino-6 méthoxy-2 naphthalène était déjà décrit par ROBINSON qui mentionne qu'il obtiendrait en outre le dérivé en position 7 ($F = 118-123^{\circ}$).

Ensuite par chauffage du fluoborate de méthoxy-2 naphthalène-6 diazonium, on obtient le fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène. La déméthylation de ce composé est effectuée par l'acide bromhydrique en milieu acétique et donne avec un rendement de 65 % le fluoro-6 β -naphtol (XXXIX).

Nous avons opéré de la même manière sur l'acétylamino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et obtenu le fluoro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXXVIII).

La déméthylation de ce composé conduit au chloro-1 fluoro-6 hydroxy-2 naphthalène qui, par chauffage avec l'acide iodhydrique en milieu acétique, donne le fluoro-6 β -naphtol (XXXIX).

Il est donc possible de supprimer l'atome d'halogène en position 1 sans toucher au second atome d'halogène en 6 (le fluor en l'occurrence).

En outre, le chloro-1 fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène (XXXVIII) a été déchloré et déméthylé directement en utilisant l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge et d'anhydride acétique (Rdt = 75 %).

La synthèse de l'amino-6 méthoxy-2 naphthalène avait déjà été effectuée par DAVIS (39) par réduction du nitro-6 méthoxy-2 naphthalène. Il obtenait lors de la nitration (NO_3H dans acide acétique) du méthoxy-2 naphthalène à côté du nitro-6 méthoxy-2 naphthalène du nitro-1 méthoxy-2 naphthalène et du nitro-8 méthoxy-2 naphthalène (Rdt = 3 %).

D'autre part, la nitration du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dans le chlorobenzène (40) donne les dérivés nitrés en position 6, 8 et 4. Dans l'acide acétique (41) le dérivé en position 6 semble être seul obtenu.

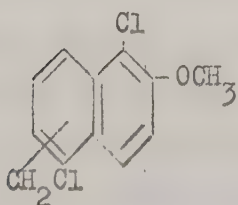
Trois dérivés caractéristiques de l' amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXXVII) ont été effectués avec l'anhydride tétrachlorophthalique, le chloranile et la dichloro-2,3 naphthoquinone-1,4.

Dans le chapitre IV sera étudié tout d'abord la chlorométhylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène. Nous avons opéré cette chlorométhylation selon une technique semblable à celle utilisée par QUELET et PATY (42) qui préparèrent le chlorométhyl-6 (?) bromo-1 méthoxy-2 naphthalène. Mais alors que la chlorométhylation du bromo-1 méthoxy-2 naphthalène s'effectue avec des rendements de l'ordre de 60 %, la chlorométhylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène donne des rendements inférieurs (45 %) que nous n'avons pu augmenter malgré de nombreuses modifications de la technique.

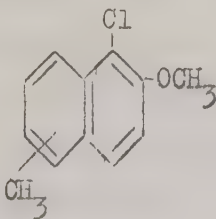
Cette chlorométhylation s'effectue par l'aldéhyde formique et l'acide chlorhydrique gazeux en milieu acétique.

Le chlorométhyl-6 (?) chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLI) a ensuite été réduit (Zn + acide acétique) en méthyl-6 (?) chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLII) qui, par déchloration et déméthylation ne nous a pas donné le méthyl-6 β -naphthol mais, pensons-nous, le méthyl-5 β -naphthol (XLIII). Cette partie du travail fait actuellement l'objet d'un Diplôme d'Etudes Supérieures. Nous confirmerons, pensons-nous, que la chlorométhylation ne s'effectue pas en position 6 mais en position 5.

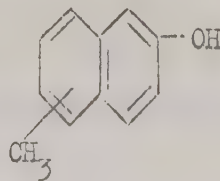
Le picrate de (XLIII) a même Point de Fusion que le picrate du méthyl-5 β -naphthol décrit dans la littérature (43). Le spectre Infrarouge confirme notre hypothèse.



(XLI)



(XLII)



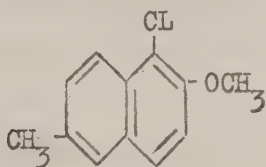
(XLIII)

...

En outre, par réaction de SOMMELET (44) (XLI) nous a donné le formyl-5 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène qui possède un F différent du formyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXX) préparé à partir de l'anide de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène-6 carboxylique (XXVI).

Nous avons caractérisé le formyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXX) par sa semicarbazone et en le condensant avec le diméthyl-5,5 dicéto-1,3 cyclohexane (dimédon).

Par réduction selon la méthode de CLEMENSEN (28), nous avons obtenu le méthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLIV).



(XLIV)

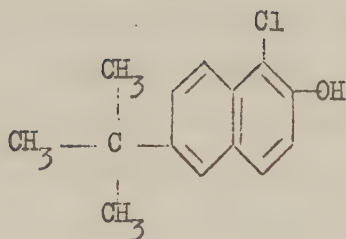


(XLV)

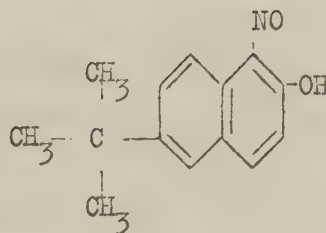
La déméthylation et déchloration de (XLIV) nous a donné le méthyl-6 β -naphtol (XLV) identique à celui décrit dans la littérature (45), préparé à partir de l'acide méthyl-5 naphthalène sulfonique-2 par fusion alcaline à 260-280°

Ce méthyl-6 β -naphtol est différent du méthyl-5 (?) β -naphtol obtenu précédemment par réduction du chlorométhyl-5 (?) chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Le chapitre V est consacré aux alkylations directes du chloro-1 - naphtol. Nous avons ainsi préparé le tert.-butyl-6 chloro-1 β -naphtol (XLVI) produit déjà synthétisé par BUU-HOI (46) ; nous avons ensuite déchloré (XLVI) et nous avons ainsi obtenu le tert.-butyl-6 β -naphtol. La position 1 étant libre, une nitrosation donne le nitroso-1 tert-butyl-6 β -naphtol (XLVII) composé faisant l'objet d'une étude vis-à-vis de l'infection expérimentale du cobaye par le virus de la fièvre aphteuse.



(XLVI)



(XLVII)

Enfin, le chlorure de benzyle, le p-chlorochlorure de benzyle et le p-fluorochlorure de benzyle ont été condensés sur le chloro-1 β -naphtol en milieu chloroformique et en présence de chlorure de zinc - méthode déjà employée pour la synthèse d'alkyl-phénols (47). La quantité de catalyseur nécessaire (chlorure de zinc) n'est que 0,4 mol. pour 1 mol. de chloro-1 β -naphtol.

Il est connu que les groupements alkyles activent les noyaux aromatiques. Il est donc possible que nous obtenions plusieurs isomères ; en effet, il ne nous a pas été possible de cristalliser ces composés ni de définir la position ayant réagi.

Par la même méthode le chlorure de benzyle, le p-chlorochlorure de benzyle et le p-fluorochlorure de benzyle ont été condensés sur le β -naphtol pour donner les dérivés benzylés en position 1.



L'analyse infrarouge de nombreux composés a été effectuée par Madame Andrée MATHIEU, Laboratoire de Spectroscopie du Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium sur un spectrophotonètre Perkin-Elmer modèle 21 à double faisceau muni d'un prisme de NaCl.

Les composés suivants ont été étudiés :

- acétyl-6 méthoxy-2 naphtalène (IV)
- acétyl-1 méthoxy-2 naphtalène (V)
- diacétyl-1,6 méthoxy-2 naphtalène (VI)

- éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène
- acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène
- éthyl-1 acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène
- diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène
- chloro-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène (XI)
- tert. -butyl-6 chloro-1 β -naphtol (XLVI)
- chloro-1 méthoxy-2 céto-5 tétrahydro-5,6,7,8 phénanthrène (XXXIV)
- chloro-1 méthyl-5 méthoxy-2 naphthalène (XLII)
- fluoro-6 β -naphtol (XXXIX)
- fluoro-6 chloro-1 β -naphtol.

En outre, le spectre R.M.N. du fluoro-6 β -naphtol confirme la formule proposée. Cette détermination a été effectuée sur un spectromètre Varian A-60 dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur Jean JULLIEN (Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Faculté des Sciences d'ORSAY).

Enfin, des essais biologiques ont été effectués sur nos produits en vue de tester, d'une part, les propriétés antibactériennes (essais effectués par M. le Professeur Ch. PILET, Laboratoire de Microbiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT) et d'autre part, l'activité vis-à-vis de l'infection expérimentale du cobaye par le virus de la fièvre aphteuse (essais effectués par M. et Mme L. DHENNIN (Laboratoire Central de Recherche et de Contrôle du Ministère de l'Agriculture, MAISONS-ALFORT)).

L'exposé de ce travail se fera dans l'ordre suivant :

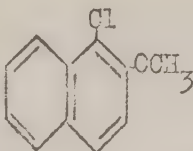
- CHAPITRE I : Préparation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène,
- CHAPITRE II : Acylations :
- A) Acétylation du méthoxy-2 naphthalène,
 - B) Acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène,
 - C) Acylations du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène,
 - D) Acétylation d'alkyl-6 méthoxy-2 naphthalènes,
- CHAPITRE III : Amino-6 méthoxy-2 naphthalène, fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène et fluoro-6 β -naphtol,
- CHAPITRE IV : Chloronéthyl, formyl et méthyl chloro-1 méthoxy-2 naphthalène,
- CHAPITRE V : Alkyl méthoxy-2 naphthalènes,
- CHAPITRE VI : Essais biologiques
- CONCLUSION



CHAPITRE I

PREPARATION DU CHLORO-1 METHOXY-2 NAPHTALENE

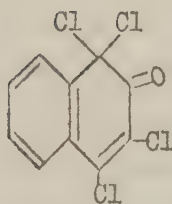
Le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (VII) a été préparé de deux manières différentes, la première en chlorant le β -naphtol en milieu acétique et en opérant ensuite une méthylation de ce chloro-1 β -naphtol avec le sulfate de méthyle en milieu potassique ; la seconde en méthylant le β -naphtol afin d'obtenir le β -méthoxynaphthalène et en chlorant ce composé par le N-chlorosuccinimide (25).



(VII)

La chloration directe du β -naphtol a été effectuée en faisant barbotter du chlore gazeux dans une solution acétique de β -naphtol selon la méthode de CLEVE (48), ZINCKE (49) et POLLAK (50) Rdt = 75-80 %. C'est cette méthode qui nous a donné les meilleurs rendements ; elle nous a semblé supérieure à celle d'ARMSTRONG (51) qui chlore en milieu sulfocarbonique en présence de chlorure de sulfuryle, de FRANZEN (52) qui obtient le dérivé chloré par réaction du β -naphtol en milieu alcalin avec l'hypochlorite de sodium. La méthode de IOFFE (53) avec FeCl_3 et l'acide chlorhydrique donne 32 % de rendement, celle de MORGAN (54) avec SeOCl_2 dans le chloroforme donne 31 %.

Il est à noter que lors de la chloration du β -naphtol un composé tétrachloré est obtenu, qui semble être le tétrachloro-1,1,3,4 dihydro-1,2 céto-2 naphthalène (XLVIII) déjà décrit dans la littérature (26). La détermination R.M.N. a été effectuée.



(XLVIII)

Ensuite le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène est obtenu par méthylation du chloro-1 β -naphtol au moyen de sulfate de méthyle en milieu alcalin (55).

Il existe d'autres méthodes pour obtenir le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, en particulier celle d'AUTENRIETH (56), par traitement du méthoxy-2 naphthalène avec PCl_5 .

PARTIE EXPERIMENTALE

Chloro-1 β -naphtol :

Dans un ballon de 6 l. à trois tubulures muni d'un agitateur mécanique, dissoudre 720 g de β -naphtol dans 3 Kg d'acide acétique et faire passer un courant de chlore pendant 3 h., maintenir la température au dessous de 30°. Ensuite verser sur eau, entraîner à la vapeur, extraire au chloroforme, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate de sodium, laver de nouveau à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. $\text{Eb}_{16} = 157^\circ$. Cristalliser dans l'éthanol. $F = 70^\circ$. Rdt = 75-80 %.

Chloro-1 méthoxy-2 naphthalène :

a) par méthylation du chloro-1 β -naphtol :

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant ascendant, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, introduire :

- 178,5 g de chloro-1 naphtol-2
- 550 g de potasse aqueuse à 20 % en poids,

...

Chauffer jusqu'à ébullition. Ajouter lentement pendant 1 h. par l'ampoule à brome, 170 g de sulfate de méthyle. Après la fin de l'addition, chauffer encore 1 heure. Ensuite ajouter de nouveau 60 ml de potasse à 20 % puis 70 g de sulfate de méthyle. Au total 310 g de sulfate de méthyle ont été ajoutés. Pour terminer, verser 150 ml de potasse et chauffer 30 mn. Après refroidissement, extraire à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur sulfate de sodium. Après avoir chassé le solvant, distiller. $Eb_{21} = 172^{\circ}$. Cristalliser dans l'éther de pétrole $35 - 70^{\circ}$. $F = 67-68^{\circ}$. Rdt = 90-93 %.

b) par chloration du β -méthoxy naphthalène

Porter au reflux pendant 16 h. 160 g de β -méthoxy naphthalène, 130 g de N-chloro succinimide dans 2 l. de tétrachlorure de carbone. Verser sur eau, laver trois fois à l'eau puis avec une solution de bicarbonate de sodium puis une dernière fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium, évaporer le solvant et distiller. Rdt = 60 %.

CHAPITRE II

ACYLATIONS

Le chapitre II est composé de quatre parties.

Dans la première sera traitée l'acétylation du méthoxy-2 naphthalène dans le nitrobenzène puis dans le chlorure de méthylène ainsi que la réduction de l'acétyl-6 et de l'acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène.

La seconde partie comprendra l'acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et tous les dérivés et composés synthétisés à partir de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Dans la troisième partie seront décrites les différentes acylations (autres que l'acétylation) effectuées sur le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène ainsi que leur réduction et les dérivés de cette série.

La quatrième partie sera consacrée à l'étude de l'acétylation de l'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène. La preuve de la réactivité de la position 1 sera établie.

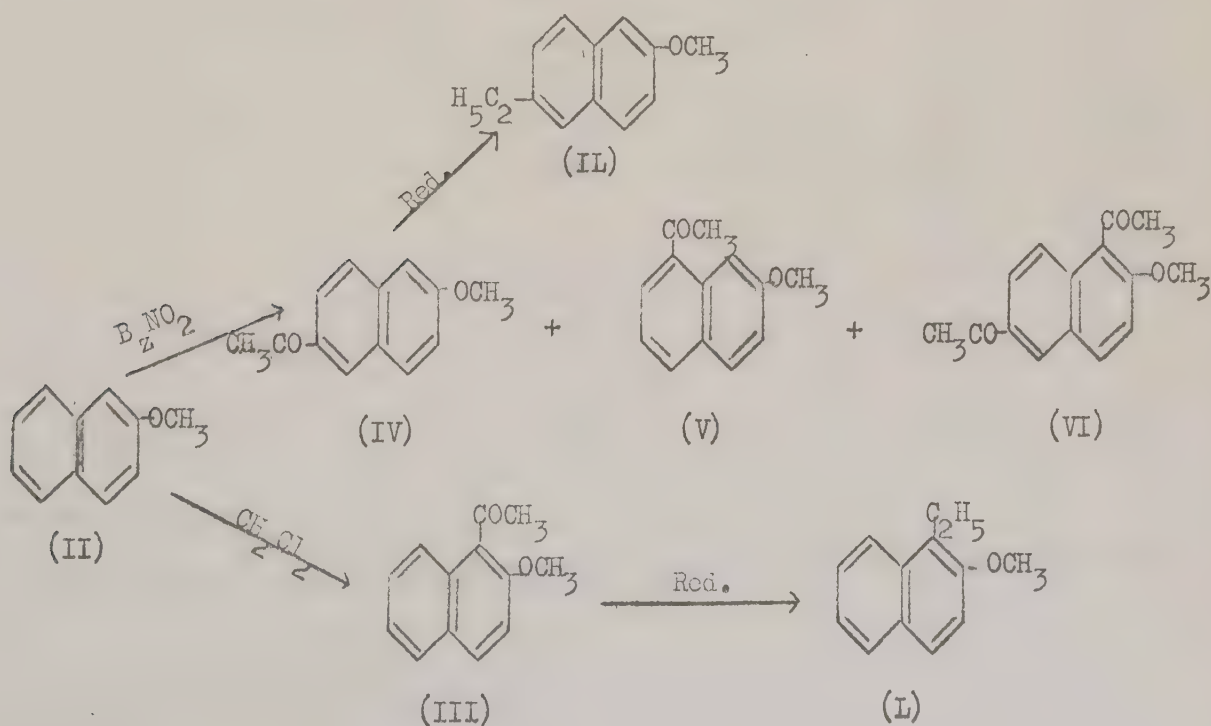
A/ Acétylation du méthoxy-2 naphthalène :

L'acétylation du méthoxy-2 naphthalène en présence de chlorure d'aluminium et de chlorure d'acétyle peut être effectuée dans différents solvants. En particulier dans le nitrobenzène tel que l'a décrit ROBINSON (20), nous avons obtenu l'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IV) avec un rendement de 70 % et 2 % de diacétyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (VI). L'acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène (V) peut être séparé comme l'indique BUU-HOI (21).

Nous avons également effectué cette acétylation dans le chlorure de méthylène et obtenu comme produit principal l'acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène (IV) déjà décrit par GATTERMANN (13), NOLLER (14), ROUSSET (15) et FRIES (16). Ces auteurs utilisaient alors comme solvant le sulfure de carbone. Les rendements que nous avons obtenus (75 %) sont supérieurs à ceux des auteurs précédents (70 %), inférieurs à celui de GALLE (18) (catalyseur : chlorure de titane, solvant : benzène. Rdt = 92 %).

L'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène et l'acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène ont été réduits par la méthode de WOLFF-KISCHNER (57) modifiée par HUANG-MINLON (27). Nous avons ainsi obtenu l'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IL) décrit dans la littérature (21) (29) et l'éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène (L) dont nous n'avons pas trouvé trace dans la littérature.

Par contre, l'éthyl-1 β -naphthol a fait l'objet de différents travaux : entre autres ceux de FRIES (58) qui l'obtient par réduction de l'acétyl-1 β -naphthol (Rdt = 40 %) et MUSSER (59) par réduction de l'acétyl-1 β -naphthol sous pression (150 atmosphères. Rdt 90 %).



Nous avons étudié les spectres infrarouges des quatre composés suivants :

- acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IV)
- diacétyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (VI)
- éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IL)
- acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène (III)

Les spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER modèle 21 à double faisceau muni d'un prisme de NaCl.

Les composés (IV) (IL)(III) ont été fondus entre lamelles de NaCl et recristallisés. Quant à (VI), 1 mg de ce composé a été inclus dans 600 mg de KBr et pastillé. Les bandes pour lesquelles il est possible de faire une attribution sont indiquées dans le tableau A.

TABLEAU A

	(IV)	(IL)	(VI)	(III)
C = O conjugué	1675	1667	-	1685
C = C aromatiques	1628 1606 1485	1625 1600 1485	1633 1610 1490	1620 1595 1512
OCH ₃	1280 1025	1260 1068	1229 1035	1258 1077
1 sommet isolé non substitué .	865	840	862 892	-
2 sommets adjacents	826	814	822	818
4 sommets adjacents	-	-	-	755

PARTIE EXPERIMENTALE

Acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène (IV)

A une solution de 158 g (1 mol.) de méthoxy-2 naphthalène dissous dans 1.000 ml de nitrobenzène, ajouter à 0°, 160 g de chlorure d'aluminium puis en 30 mn 94 g de chlorure d'acétyle, continuer ensuite l'agitation pendant 3 h. à 0° puis pendant 48 h. à température ambiante. Verser ensuite sur glace + HCl. Laver la couche organique à l'eau, puis entraîner le nitrobenzène à la vapeur d'eau, reprendre le résidu au chlorure de méthylène, laver à l'eau puis avec une solution de potasse à 20 %, puis trois fois à l'eau, chasser le solvant. Distiller. On obtient (IV) $Eb_{12} = 185-195^{\circ} F = 111^{\circ}$ (éthanol) (Rdt = 70 %) puis (VI) $Eb_{0,5} = 205^{\circ} F = 154^{\circ}$ paillettes incolores (éthanol) (Rdt = 2 %).

Ethyl-6 méthoxy-2 naphthalène (II)

Chauffer à 120° pendant 10 mn. 100 g d'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène et 100 g d'hydrazine hydratée dans 600 ml de diéthylèneglycol. Après refroidissement ajouter 90 g de potasse en pastilles, sortir au reflux pendant 1 h. $\frac{1}{2}$ en distillant l'eau formée. Refroidir, verser sur eau, acidifier, extraire au benzène, laver à l'eau, au bicarbonate de sodium puis à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{11} = 205-210^{\circ}$. Rdt = 70 %. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux incolores. $F = 61^{\circ}$. LEVY (29) donne $F = 58^{\circ}$.

Acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène (V)

Dans un ballon de 4 l. muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant introduire :

- 316 g (2 mol.) de méthoxy-2 naphthalène dissous dans 2 Kg de chlorure de méthylène,
- 188 g (2,4 mol.) de chlorure d'acétyle fraîchement distillé.

ajouter par petites portions en refroidissant et à 0°, 320 g (2,4 mol.) de chlorure d'aluminium pulvérisé. Agiter pendant 24 h. à t. ambiante. Verser sur

glace additionnée d'acide chlorhydrique, laver à l'eau la phase organique, puis au bicarbonate de sodium et deux fois à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{12} = 182^{\circ}$, $F = 59^{\circ}$. Microcristaux brillants incolores. NOLLER (14) $F = 59^{\circ}$.

Ethyl-1 méthoxy-2 naphthalène (L)

100 g d'acétyl-1 méthoxy-2 naphthalène et 100 g d'hydrazine hydratée dans 600 ml de diéthylèneglycol sont chauffés à 120° pendant 10 minutes. Laisser refroidir puis ajouter 90 g de potasse en pastilles. Chauffer au reflux pendant environ 1 h $\frac{1}{2}$ en distillant l'eau formée. Refroidir, verser sur eau, acidifier, extraire au benzène, laver à l'eau, au bicarbonate de sodium puis encore à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{15} = 158^{\circ}$ $F = 41-42^{\circ}$ Microcristaux incolores (hexane) Rdt = 50 %.

Analyse : $C_{13}H_{14}O$ (186)

Calc. % : C 83,87 H 7,52

Tr. : 83,79 7,50

B/ Acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène :

Selon la technique de ROBINSON, nous avons tout d'abord acétylé le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dans le nitrobenzène comme solvant (Rdt. = 75 %). Nous avons ensuite amélioré ce rendement en opérant dans le chlorure de méthylène (92 %).

L'acétylation en milieu chlorure de méthylène est donc orientée en position 6 lorsque la position 1 est occupée alors que comme nous l'avons vu dans la partie précédente lorsqu'il n'y a pas de substitution en position 1 c'est celle-ci qui réagit. D'autre part il n'y a pas de dérivé déméthylé lors de l'acétylation alors que l'on récupère 5 % d'acétyl-6 chloro-1 β -naphtol lorsque l'on emploie le nitrobenzène.

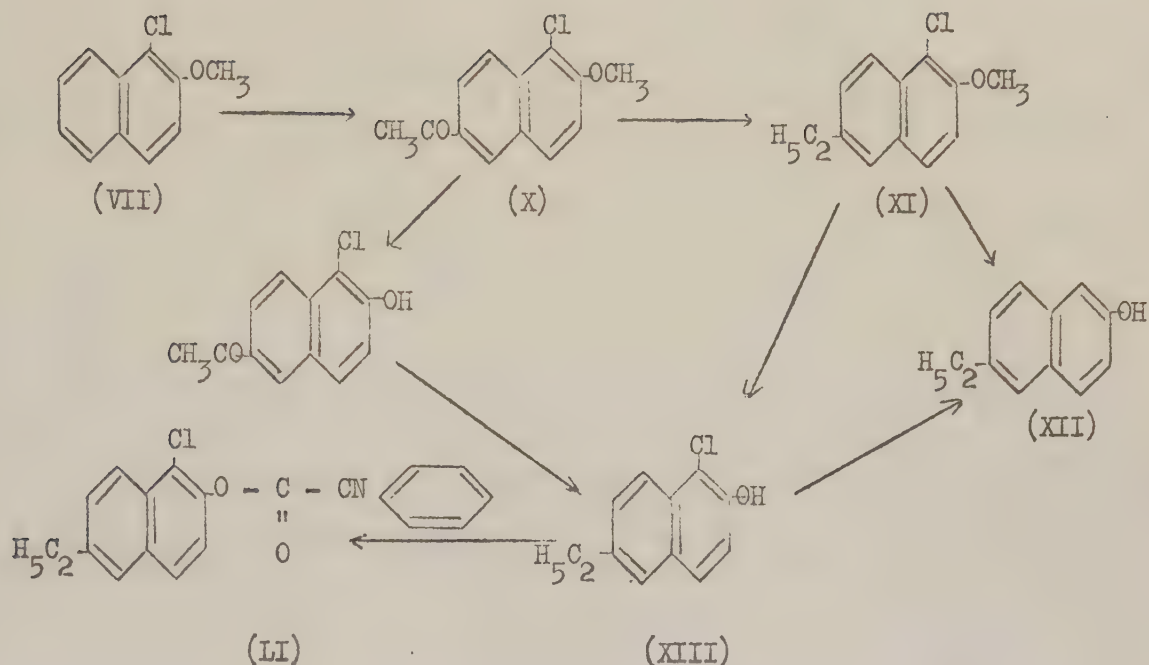
Un autre essai effectué en milieu sulfocarbonique donne le dérivé acétylé en 6 avec un rendement légèrement inférieur (80 %).

L'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XI) est obtenu par réduction selon la méthode de CLEMMENSEN (28) puis par déméthylation (acide acétique + acide bromhydrique) (XI) donne l'éthyl-6 chloro-1 β -naphtol (XIII), le phényluréthane de ce corps a été préparé par la méthode de WEEHUIZEN telle qu'elle a été appliquée par FROMM et ECKARD (57) (XIII) a également été obtenu par réduction de l'acétyl-6 chloro-1 β -naphtol lui-même résultant de la déméthylation de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène. Par déméthylation et déchloration simultanées de (XI) nous avons obtenu l'éthyl-6 β -naphtol semblable à celui décrit dans la littérature (29) et confirmé que le radical éthyle était bien fixé en position 6. (Tableau II).

De nombreux dérivés de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (X) ont été synthétisés et comme nous le verrons dans le chapitre VI. Certains ont fait l'objet d'essais biologiques.

(X) a été condensé avec l'aldéhyde benzoïque en présence de soude pour obtenir la chalcone correspondante (XIV).

TABLEAU II



La réaction de PFITZINGER (isatine dans l'éthanol + potasse) donne l'acide (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 cinchoninique (XV) et par décarboxylation la (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 quinoléine (XVI).

Par chauffage à 300° en présence de chlorure de zinc la phénylhydrazone de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène donne le (chloro-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-2 indole (XVII).

Par réaction de WILLGERODT (36) nous avons obtenu le chloro-1 méthoxy-2 naphtylacétothiomorpholide-6 (XVIII) et par hydrolyse l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6 acétique (XIX) (Tableau III).

Enfin, (X) a donné avec le chlorure de sulfuryle l'ω-chloroacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène qui a pu être condensé sur la thiourée (XXI), la morpholine (XXII), l'aminopyridine (XXIII) l'o-phénylènediamine (XXIV) et la pyridine (XXV) (Tableau IV).

TABIEAU III

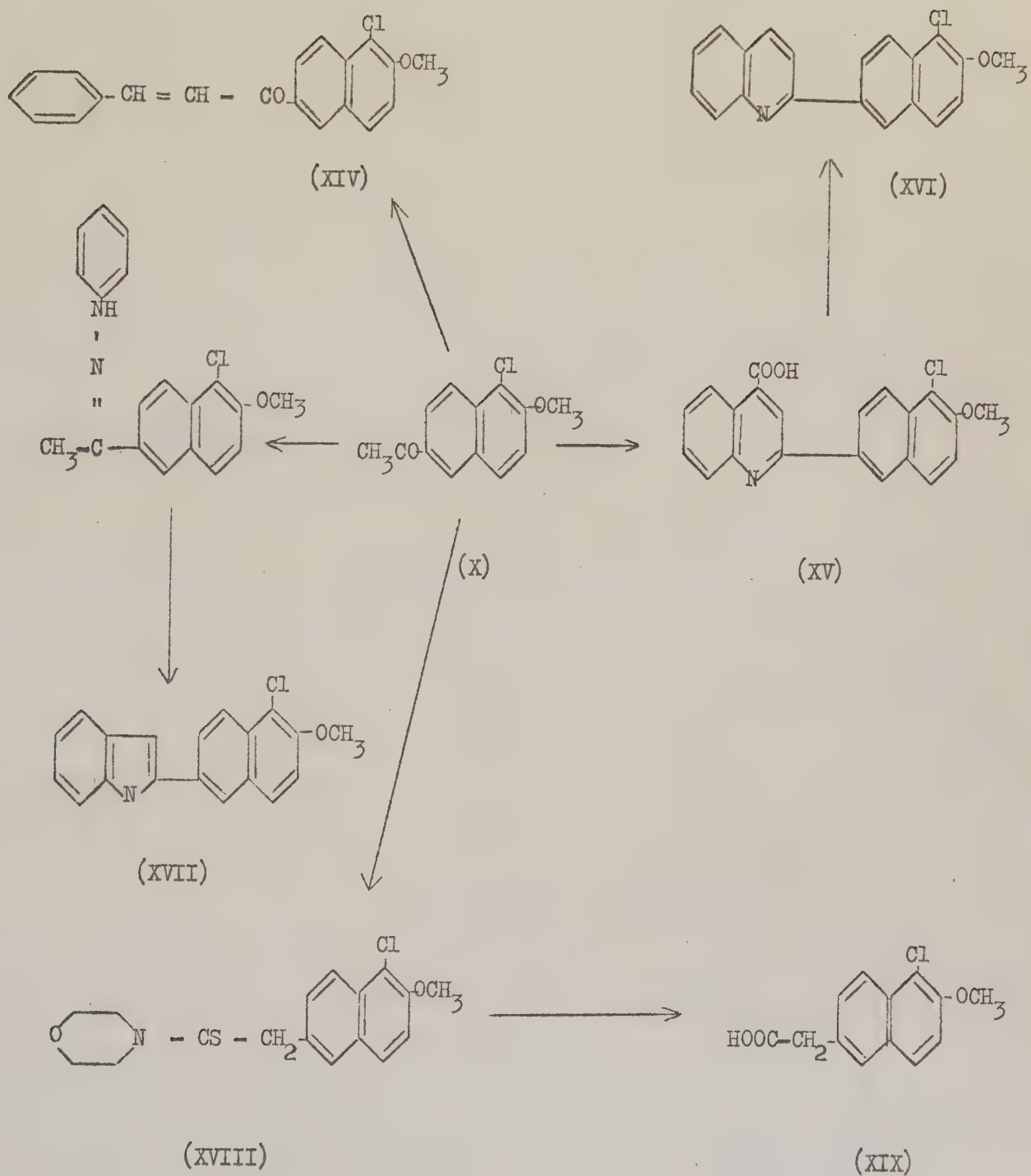
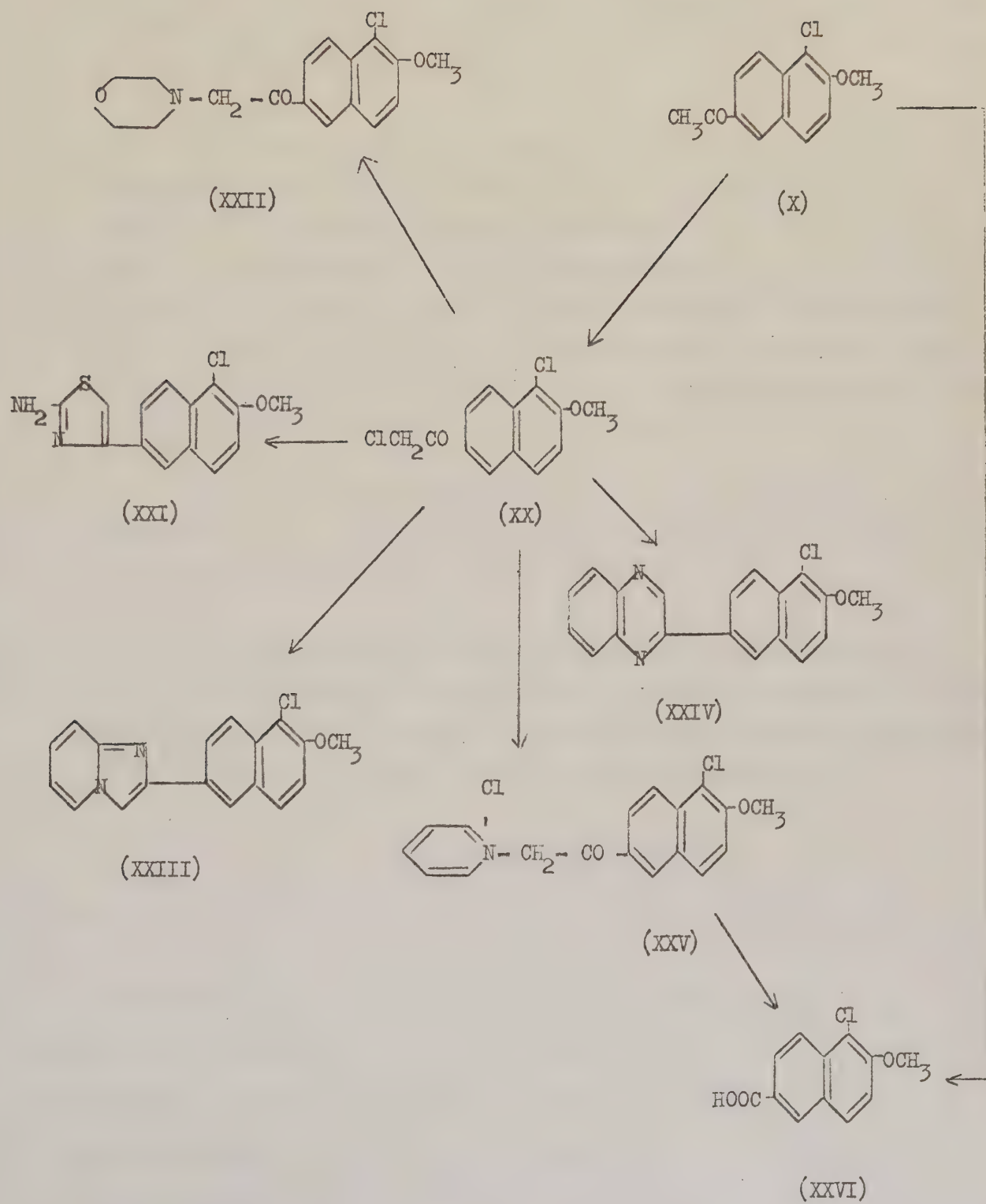


TABLEAU IV



Dans cette série nous avons synthétisé le méthyl-6 β -naphtol. Pour cela, l'oxydation de (X) en présence d'hypobromite de sodium donne l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6 carboxylique (XXVI) produit décrit par ROBINSON (33) (34). Nous avons ensuite préparé le chlorure de l'acide précédent (XXVI) qui nous a permis d'obtenir certains dérivés.

Par condensation avec l'ammoniaque le chlorure d'acide donne l'amide correspondant (XVIII) qui par déshydratation en présence d'anhydride phosphorique conduit au chloro-1 méthoxy-2 naphtonitrile-6 (XXIX). Par chauffage du nitrile en milieu hydroacétique avec l'hypophosphite de sodium et l'alliage de Raney, nous obtenons le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxaldéhyde-6 (XXX). La réduction de (XXX) selon CLEMMENSEN conduit au méthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène puis par déméthylation et déchloration au méthyl-6 β -naphtol décrit dans la littérature (45) (58) (Tableau V).

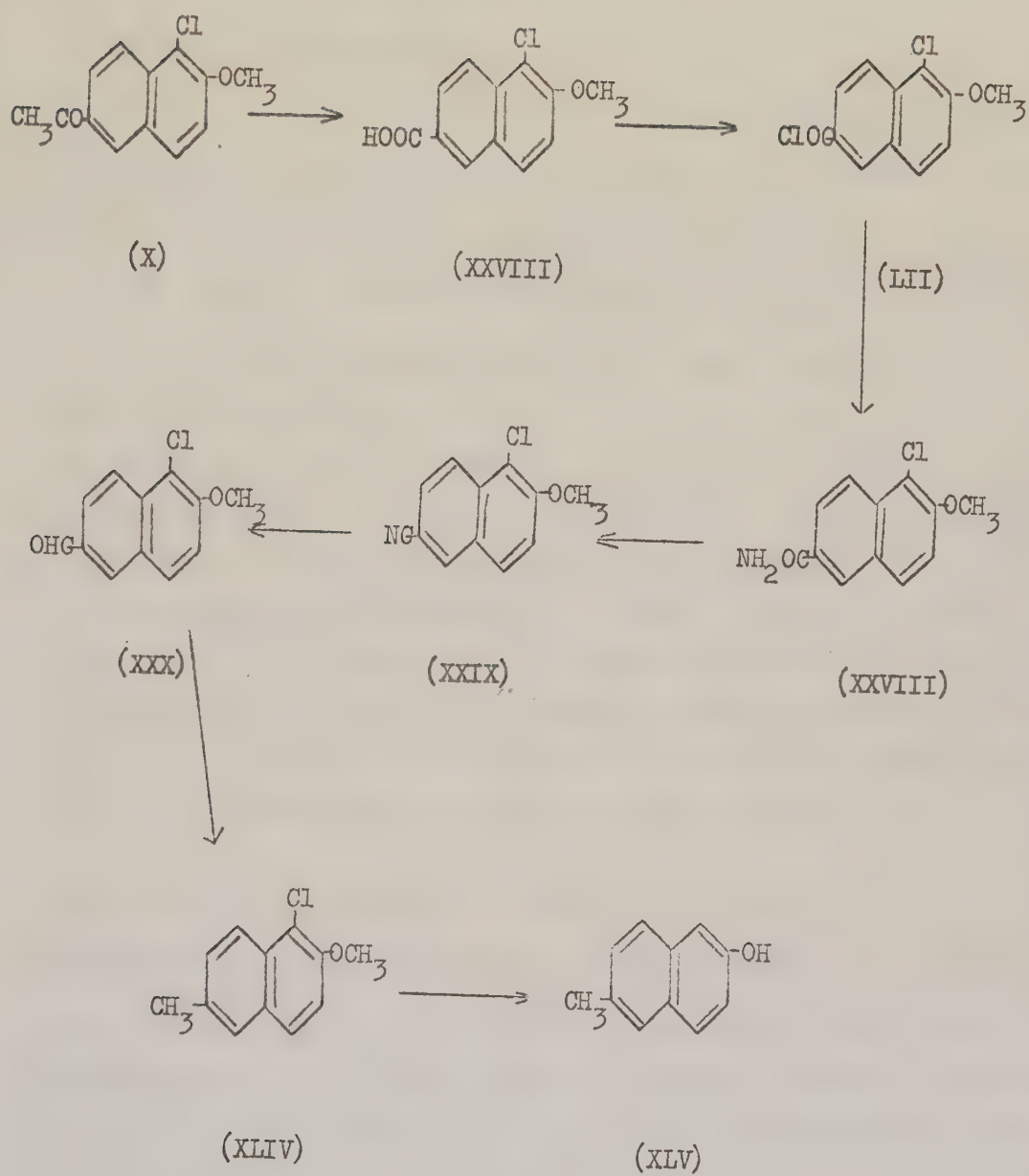
L'ester éthylique (XXVI) de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6 avec l'hydrazine donne l'hydrazide correspondant (XXVII) qui fut condensé avec différents aldéhydes et cétones.

Le spectre infrarouge de l'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XI) a été étudié dans les mêmes conditions que celles du Tableau A, le produit a été fondu entre lamelles de NaCl et recristallisé. Les bandes pour lesquelles il est possible de faire une attribution sont les suivantes :

TABLEAU B

C = C aromatiques	1630 - 1605 - 1505
OCH ₃	1278 - 1072
1 sommet isolé non substitué	885
2 sommets adjacents	830

TABLEAU V



PARTIE EXPERIMENTALE

Acétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène (X)

a) En utilisant le nitrobenzène comme solvant :

Dans un ballon de trois litres à deux tubulures, muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium et d'un agitateur mécanique, refroidi extérieurement par un bain de glace, introduire :

- 192,5 g (1 mol.) de méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dissous dans 1000 ml de nitrobenzène préalablement séché sur chlorure de calcium,
- 160 g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé.

Ajouter en 30 mn. en agitant fortement à 0°, 94 g (1,2 mol.) de chlorure d'acétyl fraîchement distillé. Agiter encore pendant 3 h. à 0° puis à la température ambiante pendant 48 heures. Verser alors sur 1 Kg de glace additionné de 400 ml d'acide chlorhydrique. Décanter et laver deux fois la couche organique à l'eau, entraîner le nitrobenzène à la vapeur, extraire le résidu au chloroforme, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate de sodium, sécher, chasser le solvant, distiller. $Eb_{15} = 221^\circ$. Cristalliser dans le benzène. Fine poudre incolore $F = 125^\circ$. Rdt = 72 %, puis acétyl-6 chloro-1 β -naphthol $Eb_{15} = 245-250^\circ$ $F = 164^\circ$ microcristaux incolores (benzène) ; Rdt = 5 %.

b) En utilisant le chlorure de méthylène comme solvant :

Dissoudre dans 1000 ml de chlorure de méthylène 158 g (1 mol.) de chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et y ajouter 94 g de chlorure d'acétyl puis à 0° sous agitation et en 4 h., 160 g de chlorure d'aluminium anhydre finement pulvérisé. Continuer l'agitation pendant 24 h. à la température ambiante. Verser sur glace + HCl. Laver la couche organique à l'eau puis avec une solution de potasse à 10 %, et deux fois à l'eau. Sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller, Rdt = 92 %.

Un autre essai a été effectué sur le sulfure de carbone mais le rendement est légèrement inférieur, environ 80 %.

Oxime de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Dissoudre dans l'éthanol 20 g (0,1 mol.) d'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (X), 13 g (0,2 mol.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 12 g (0,3 mol.) de soude en pastilles dissoute préalablement dans un minimum d'eau. Porter au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, verser sur eau, essorer, laver plusieurs fois à l'eau, cristalliser dans l'éthanol. $F_{inst.} = 192^{\circ}$. Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{13}H_{12}Cl N O$ (233,5)

Calc. % : C 62,57 H 4,85 Cl 14,21 N 5,62

Tr. : 62,44 4,83 13,93 5,36

Ethyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LI)

Préparer l'analgane de zinc en mettant en contact 60 g de poudre de zinc et 6 g de chlorure mercurique, 100 ml d'eau et 4 ml d'HCl. Laisser ainsi en agitant de temps en temps pendant une demi-heure. Reprendre le zinc et le verser dans un ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant et d'une agitation mécanique, ajouter 35 ml d'eau, 50 ml de toluène et 33 g (0,14 mol.) d'acétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène. Commencer le chauffage et verser 60 ml d'HCl en quatre ou cinq fois. Porter au reflux jusqu'à disparition du zinc en ajoutant toutes les douze heures 50 ml d'HCl. Au terme de la réaction, laisser refroidir, recueillir la phase organique, extraire la phase aqueuse au toluène ; réunir le solvant, neutraliser au bicarbonate de sodium, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. $E_b_{22} = 172^{\circ}$. Cristalliser dans l'hexane $F = 56^{\circ}$.

Analyse : $C_{13}H_{13}Cl O$ (220,5)

Calc. % : C 70,74 H 5,89 Cl 16,09

Tr. : 70,62 5,92 16,02

Acétyl-6 chloro-1 β -naphtol

Porter au reflux pendant 6 h. 50 g d'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène dissous dans 250 ml d'acide acétique et 150 ml d'acide bromhydrique à 48 %. Verser sur eau, filtrer sur buchner extraire à la potasse à 20 %. Filtrer, acidifier, filtrer sur buchner. Reprendre par le chloroforme, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate de sodium, puis laver encore à l'eau. Sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{30} = 265-270^{\circ} F = 164^{\circ}$ Microcristaux incolores (benzène) Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{12}H_9O_2Cl$ (220,5)

Calc. % : C 65,30 H 4,08 Cl 16,09

Tr. : 65,19 4,03 16,12

Ethyl-6 chloro-1 β -naphtol (XIII)

a) à partir de l'acétyl-6 chloro-1 β -naphtol :

Préparer l'amalgame de zinc en mettant en contact 60 g de poudre de zinc, 6 g de chlorure mercurique, 100 ml d'eau et 4 ml d'acide chlorhydrique. Laisser ainsi en agitant de temps en temps pendant une demi-heure. Reprendre le zinc et le verser dans un ballon à 2 tubulures, muni d'un réfrigérant et d'une agitation mécanique, ajouter 35 ml d'eau et 50 ml de toluène, 31 g (0,14 mol.) d'acétyl-6 chloro-1 β -naphtol. Commencer le chauffage et verser 60 ml d'acide chlorhydrique en 4 à 5 fois. Porter au reflux pendant 60 h., en ajoutant 50 ml d'acide chlorhydrique toutes les 12 h. Au terme de ce temps tout le zinc est détruit. Laisser refroidir, recueillir la phase organique, extraire 2 à 3 fois la phase aqueuse au benzène, réunir les solvants, neutraliser au bicarbonate, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser les solvants. $Eb_{23} = 190^{\circ}$ Cristalliser dans le benzène. $F = 102^{\circ}$

Analyse : $C_{12}H_{11}OCl$ (256,5)

Calc. % : C 69,73 H 5,32 Cl 17,19

Tr. : 69,82 5,40 17,03

Le Picrate de (XIII) cristallisé de l'éthanol en microcristaux orangés. F = 119°

Phényluréthane de (XIII)

0,5 g de naphtol, 1 g d'isocyanate de phényle et 3 ml de pyridine sont chauffés au bain-marie pendant 30 mn. Le phényluréthane cristallisé par refroidissement, essorer. Cristalliser dans le benzène sec. Microcristaux incolores. F = 165-166°.

Analyse : $C_{19}H_{16}ClNO_2$ (325,5)

Calc. % : C 70,04 H 4,91 N 4,30

Tr. : 70,09 4,99 4,40

b) à partir de l'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Porter au reflux pendant 6 h. 30 g d'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dissous dans 150 ml d'acide acétique et 90 ml d'acide bromhydrique à 48 %. Verser sur eau, extraire au chloroforme, laver à l'eau puis au bicarbonate et enfin à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller.

Mêmes caractéristiques physiques que précédemment.

Ethyl-6 naphtol-2 :

Porter à l'ébullition pendant 3 h., 10 g d'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, 24 g de phosphore rouge, 60 ml d'anhydride acétique et 60 ml d'acide acétique (d = 1,7). Filtrer le phosphore rouge sur verre fritté, le laver avec 10 ml d'acide acétique chaud. Reprendre le filtrat avec 150 ml d'acide chlorhydrique à 50 %, tiédir 5 mn, laisser refroidir, extraire au chloroforme, laver à l'eau la phase organique, extraire l'éthyl-6 naphtol-2 avec une solution de potasse à 20 %, filtrer, puis verser cette solution sur glace + HCl. Essorer le précipité, cristalliser dans l'hexane. F = 98°.

Le picrate fond à la même température que celui décrit dans la littérature (29) F = 107°.

Cinnamoyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XIV)

Dissoudre 2,4 g d'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et 1 g d'aldéhyde benzoïque dans 20 ml d'éthanol. Tiédir à 50-60° et ajouter quelques gouttes d'une solution soude^{de} à 30 % fraîchement préparée. En refroidissant (XIV) précipite. Essorer et cristalliser dans l'acide acétique. F = 187°. Microcristaux incolores.

Analyse : C₂₀H₁₅ Cl O₂ (322,5)

Calc. % : C 74,41 H 4,65

Tr. : 74,37 4,78

Acide (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 cinchoninique (XV)

Dissoudre séparément :

- 23,5 g (0,1 mol.) d'acétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dans 30 ml d'éthanol

- 17,6 g (0,12 mol.) d'isatine dans 100 ml d'éthanol.

Réunir les deux portions dans un erlenmeyer^{er} muni d'un réfrigérant à eau. Verser ensuite une solution aqueuse concentrée de 22,4 g de potasse (0,4 mol.). Porter au reflux pendant 24 h. Laisser refroidir, verser sur eau, essorer, laver avec de l'éther pour éliminer la cétone résiduelle. Le précipité est transvasé dans un bécher contenant 200 ml d'eau, acidifier ensuite à l'acide acétique. Essorer et sécher l'acide cinchoninique formé. Le cristalliser dans l'acide acétique : microcristaux jaunes. F = 285°

Analyse : C₂₁H₁₄ Cl NO₃ (363,5)

Calc. % : C 69,32 H 3,85 Cl 9,76 N 3,85

Tr. : 68,83 4,02 9,71 4,02

(méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 quinoléine (XVI)

La quinoléine est obtenue par chauffage au-dessus de son point de fusion de l'acide précédent et par distillation sous vide du résidu. Après deux cristallisations dans l'éthanol, on obtient la quinoléine sous forme de plaquettes

brillantes jaune clair. F = 191°

Analyse : C₂₀H₁₄ Cl NO (319,5)

Calc. % : C 75,11 H 4,38 Cl 11,11 N 4,38

Tr. : 74,88 4,60 11,20 4,44

Cette quinoléine donne un picrate cristallisant dans l'éthanol sous forme de fines aiguilles ocre-jaune brillantes. F = 223°

Acide (méthoxy-6 chloro-5 naphthyl-2)-2 bromo-6 cinchoninique

La même méthode que pour (XV) est utilisée avec la bromo isatine. F = 310-315°
(acide acétique) microcristaux orangés.

Analyse : C₂₁H₁₃ Br ClNO₃ (442,5)

Calc. % : C 56,94 H 2,93 N 3,16

Tr. : 57,08 2,85 3,14

(Méthoxy-6 chloro-5 naphthyl-2)-2 bromo-6 quinoléine

Obtenu par décarboxylation et distillation de l'acide précédent. F = 209°
(éthanol) microcristaux jaunes

Analyse : C₂₀H₁₃ Br Cl NO (398,5)

Calc. % : C 60,22 H 3,26 N 3,51

Tr. : 60,15 3,22 3,48

(méthoxy-5 chloro-6 naphthyl-2)-2 indole (XVII)

1°) Un mélange de 5 g d'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et de 5 g de phénylhydrazine est chauffé à 185-190° jusqu'à ce que toute l'eau formée soit éliminée (une heure environ). Laisser refroidir la phénylhydrazone formée et cristalliser dans le benzène. Plaquettes incolores. F = 187°

Analyse : $C_{19}H_{17}ClN_2O$ (324,5)

Calc. % : C 70,26 H 5,23

Tr. : 70,32 5,29

2°) Chauffer la phénylhydrazone avec 100 g de chlorure de zinc pendant 20 mn. vers 200°. Après refroidissement, triturer 2 fois la masse réactionnelle avec du benzène et de l'acide acétique dilué. Décanter la couche organique, laver 2 fois à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant. Reprendre par l'éthanol. Cristalliser 3 fois dans un mélange éthanol-benzène (50-50) Microcristaux incolores. $F = 228^\circ$

Analyse : $C_{19}H_{14}ClNO$ (307,5)

Calc. % : N 4,55

Tr. : 4,39

Chloro-1 méthoxy-2 naphtylacétothiomorpholide-6 (XVIII)

Dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant sont chauffés à l'aide d'un bain d'alliage de Wood, doucement, pendant 1 heure :

- 23 g de chloro-1 méthoxy-2 acétyl-6 naphthalène
- 15 g de morpholine
- 5,5 g de soufre

Il se produit un dégagement de SH_2 . Chauffer ensuite au reflux pendant 15 heures. Verser ensuite à chaud dans 200 ml d'éthanol bouillant et laisser cristalliser. Filtrer sur buchner, laver à l'éthanol froid. Microcristaux jaunes. $F = 178^\circ$
Rdt = 75 %

Analyse : $C_{17}H_{18}ClO_2S$ (321,5)

Calc. % : C 63,45 H 5,59 S 9,95 Cl 11,04

Tr. : 63,47 5,44 9,93 10,97

Acide chloro-1 méthoxy-2 naphtylacétique-6 (XIX)

Porter au reflux pendant 5 heures 9 g du dérivé thiomorpholide précédent, 16 ml d'acide acétique, 3 ml d'acide sulfurique concentré et 5 ml d'eau. Verser ensuite sur 200 ml d'eau et laisser reposer 12 heures. Essorer sur buchner, laver à l'eau, dissoudre dans une solution de potasse à 30 %, filtrer et précipiter par l'acide chlorhydrique. Rdt = 80 %. Cristalliser dans benzène. F = 184°.

Analyse : $C_{13}H_{11}ClO_3$ (250,5)

Calc. % : C 62,27 H 4,39 Cl 14,17

Tr. 62,34 4,37 13,97

(X) -chloracétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène (XX)

A une solution de 100 g d'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, ajouter 100 g de chlorure de sulfuryle dans 1.000 ml de chloroforme séché préalablement sur chlorure de calcium. Porter au reflux pendant 2 h 30. Verser sur eau, décanter la phase organique, la laver avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium. Chasser le solvant sous vide. Distiller $Eb_{15} = 231^\circ$. Cristalliser dans l'éthanol. Aiguilles beige clair. F = 109°
Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{13}H_{10}O_2Cl_2$ (269)

Calc. % : C 57,99 H 3,71 Cl 26,39

Tr. : 58,45 3,82 26,01

(X) -chloropyridilium acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXV)

Chauffer le dérivé chloroacétyle pendant quelques secondes en présence de pyridine. Laisser refroidir. Reprendre par l'acétone, essorer puis purifier par trituration dans l'acétone pure. Microcristaux ocre jaune. F = 203°

Analyse : $C_{18}H_{15}O_2Cl_2N$ (348)
Calc. % : C 62,06 H 4,31 N 4,02
Tr. : 62,01 4,28 4,09

Acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6 (XXVI)

Chauffer pendant 2 heures 3,6 g d' ω -chloropyridilium acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dans 20 ml d'une solution de soude à 15 %. Refroidir, acidifier par acide chlorhydrique, filtrer, cristalliser dans le benzène. F = 305°
Il est identique à l'acide obtenu par oxydation à l'hypobromite de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

(Chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 quinoxaline (XXIII)

Chauffer pendant une demi-heure dans l'éthanol 5,3 g d' ω -chloroacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et 2,8 g d'o-phénylènediamine en présence de 0,5 g d'acétate de sodium. Verser sur eau ; essorer et cristalliser dans le cyclohexane. Microcristaux ocre jaune. F = 196°

Analyse : $C_{18}H_{13}ClN_2O$ (320,5)
Calc. % : C 70,01 H 4,21 N 9,07
Tr. : 69,94 4,16 9,17

(Chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 pyrimidazole (XXIV)

Chauffer doucement pendant 1 h. 5,3 g d' ω -chloroacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et 2,4 g d'amino-2 pyridine dans 30 ml d'éthanol. Evaporer ensuite le solvant et reprendre par une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium, tiédir 5 minutes et laisser refroidir. Essorer. Cristalliser dans le cyclohexane. Microcristaux beige clair. F = 225°

Analyse : $C_{19}H_{13}ClN_2O$
Calc. % : C 71,13 H 4,05
Tr. : 71,05 4,04

...

(Chloro-8 méthoxy-7 naphthyl-2)-4 amino-2 thiazol (XXI)

Chauffer pendant 2 heures en milieu alcoolique 2,68 g d' ω -chloracétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène et 1,14 g de thiourée. Traiter le mélange par une solution sodique à 30 %. Essorer et cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaune clair. F = 247°

Analyse : $C_{14}H_{11}ClN_2OS$ (290,05)
Calc. % : C 57,83 H 3,78 N 9,63 S 11,01
Tr : 57,89 3,85 9,52 10,91

N-morpholinoacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXII)

Chauffer 15 minutes 2,69 g de ω -chloroacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène et 5 g de morpholine en présence de 1 g de carbonate de potassium sec. Cristalliser dans un mélange benzène éther de pétrole. Microcristaux ocre jaune. F = 223°

Analyse : $C_{17}H_{18}ClNO_3$
Calc. % : C 63,84 H 5,63 N 4,38
Tr. : 63,79 5,61 4,42

Acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6 (XXVI)

Préparer une solution d'hypobromite de sodium en versant lentement 55 ml de brome dans une solution glacée, (refroidie extérieurement) de 108 g de soude en pastilles dissoute préalablement dans 350 ml d'eau. A cet hypobromite, ajouter 78 g d'acétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène. Retirer le bain de glace. Agiter pendant 3 h en chauffant la masse réactionnelle à 80°. Filtrer sous vide, laver le précipité à l'eau puis à l'éther. Transvaser le sel de sodium dans un bécher contenant 350 ml d'eau. Détruire l'excès d'hypobromite de la suspension par addition d'environ 20 ml d'une solution de bisulfite à 36° Bé, et ensuite acidifier sous agitation par de l'acide chlorhydrique concentré. Agiter encore pendant une heure en tiédissant puis essorer à froid. Après

cristallisation dans l'éthanol l'acide se présente sous forme de microcristaux blanc-crème. F 305° Littérature (34) F = 305-310° . Rdt = 75 %.

Acide chloro-1 hydroxy-2 naphthalène carboxylique-6

Porter au reflux pendant 6 heures 10 g d'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6 (XXVI) dissous dans 50 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide bromhydrique, verser sur eau, essorer. Recristalliser dans le benzène. Microcristaux rosés. F = 255°

Analyse	: C ₁₁ H ₇ ClO ₃	(222,5)	
Calc. %	: C 59,32	H 3,14	Cl 15,95
Tr.	: 59,26	3,09	16,01

Chlorure de l'acide méthoxy-2 chloro-1 naphthalène carboxylique-6

Dans un ballon rodé de l.l muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, sont introduits :

- 200 g d'acide méthoxy-2 chloro-1 naphthalène carboxylique-6
- 200 ml de benzène anhydre
- 100 g de chlorure de thionyle

chauffer au reflux pendant 3 heures, puis, chasser sous vide le solvant et l'excès de chlorure de thionyle, distiller. Eb₁₈ = 235°. Cristalliser dans le benzène. F = 145°. Rdt = 75 %.

Analyse	: C ₁₂ H ₈ Cl ₂ O ₂	(255)	
Calc. %	: C 56,47	H 3,13	Cl 27,84
Tr.	: 56,26	3,13	27,96

N, N-diéthyl chloro-1 méthoxy-2 naphtaride-6

Chauffer au bain marie pendant 1 heure : 5 ml de pyridine, 2 g de diéthylamine, 2 g de chlorure de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6.

Verser ensuite sur eau. Essorer. Cristalliser dans éthanol. Microcristaux beige clair. $F = 259^{\circ}$

Analyse : $C_{16}H_{18}ClNO_2$ (291,5)

Calc. % : C 65,86 H 6,17

Tr. : 66,00 6,33

N, N-dibutyl chloro-1 méthoxy-2 naphtanide-6

En suivant la technique précédente et avec un mélange de : 2 g de dibutylamine, 5 ml de pyridine, 2 g de chlorure de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphtalène carboxylique-6. On obtient 1,5 g de N, N-dibutyl chloro-1 méthoxy-2 naphtanide-6. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux bruns. $F = 258^{\circ}$

Analyse : $C_{20}H_{26}ClNO_2$ (347,5)

Calc. % : C 69,06 H 7,48

Tr. : 69,15 7,65

N- (α -pyridyl) chloro-1 méthoxy-2 naphtanide-6

On l'obtient après une demi-heure de reflux par condensation de : 2 g d' amino-2 pyridine, 5 ml de pyridine, 2 g de chlorure de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6. Verser sur eau et essorer. Cristalliser dans éthanol. Plaquettes brillantes ocre jaune. $F = 162^{\circ}$

Analyse : $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (312,5)

Calc. % : C 65,28 H 4,16

Tr. : 65,22 4,13

N- (χ -(N-morpholine) -propyl) chloro-1 méthoxy-2 naphtanide-6

Porter au reflux : 2 g d'aminopropylmorpholine, 7 ml de pyridine, 2 g de

chlorure de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6. Verser sur eau. Essorer. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaune clair. F = 168°

Analyse : $C_{19}H_{23}ClN_2O_3$ (362,5)

Calc. % : C 62,89 H 6,34

Tr. : 62,80 6,28

N-(p-méthoxyphényl) chloro-1 méthoxy-2 naphthanide-6

Porter au reflux 45 mn une solution de : 2 g de chlorure de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6, 4 g de méthoxy-4 aniline, 7ml de pyridine. Après refroidissement essorer ; cristallise de l'éthanol. Microcristaux incolores. F = 265°.

Analyse : $C_{22}H_{16}ClNO_3$ (377,5)

Calc. % : C 69,93 H 4,23

Tr. : 69,98 4,21

N-(α -naphtyl) chloro-1 méthoxy-2 naphthanide-6 :

Opérer de façon identique avec un mélange de : 2 g d' α -naphtylamine, 2 g de chlorure de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6, 7 ml de pyridine. Cristallise de l'éthanol en microcristaux saumon F = 275°

Analyse : $C_{22}H_{16}ClNO_2$ (361,5)

Calc. % : C 73,02 H 4,42 N 3,87

Tr. : 72,95 4,48 3,92

Chloro-1 méthoxy-2 naphthanide-6

Chauffer au reflux pendant 30 mn une solution : 5 g du chlorure de l'acide-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène carboxylique-6, 200 g d'ammoniaque d=0,90, 28 %.

Après refroidissement essorer le précipité. Cristallise de l'éthanol en micro-cristaux brillants incolores $F = 233-234^{\circ}$

Analyse : $C_{12}H_{10}ClNO_2$ (235,5)

Calc. % : C 61,14 H 4,24 N 5,94

Tr. : 61,08 4,28 6,05

Chloro-1 méthoxy-2 naphtonitrile-6

Dans un ballon à distiller muni d'un récepteur surmonté en haut de la tubulure latérale d'une garde à chlorure de calcium, introduire rapidement : 15 g de chloro-1 méthoxy-2 naphtanide-6, 30 g d'anhydride phosphorique. Mélanger au maximum les 2 produits en agitant vigoureusement l'appareil. Placer sous le ballon à distiller un bain d'alliage de Wood que l'on chauffe progressivement jusqu'à fusion complète du chloro-1 méthoxy-2 naphtanide-6 (240° environ). Retirer le bain, enlever la garde à chlorure de calcium et brancher rapidement le vide sur la tubulure latérale du ballon récepteur, le produit distille. Terminer la distillation en chauffant le ballon à distiller. Dissoudre le produit obtenu dans du chloroforme, laver avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant à sec sous vide au bain marie. Cristalliser dans l'éthanol : fines paillettes saumon $F = 174^{\circ}$
Rdt = 60 %

Analyse : $C_{12}H_8ClNO$ (217,5)

Calc. % : C 66,20 H 3,67 Cl 16,32 N 6,43

Tr. : 65,98 3,66 16,12 6,49

Chloro-1 méthoxy-2 naphaldéhyde-6

Dissoudre dans 120 ml d'acide acétique à 50 % : 3 g de chloro-1 méthoxy-2 naphtonitrile-6, 6 g d'hypophosphite de sodium pur et ajouter 1 g de nickel Raney. Chauffer à $40-45^{\circ}$ pendant 4 h sous agitation. Filtrer à chaud, laver le nickel Raney à l'éthanol chaud, laisser refroidir, verser sur eau. Extraire

au chloroforme, laver 2 fois la couche organique à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux brillants crème. Littérature (33) $F = 141^{\circ}$

La semicarbazone cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores $F = 298^{\circ}$

Analyse : $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$ (277,5)

Calc. % : C 56,21 H 4,32 N 15,13

Tr. : 56,19 4,31 15,18

Méthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLIV)

Dans un ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant et d'une agitation mécanique, verser 30 g de zinc analgané, 15 ml d'eau, 25 ml de toluène et 15,5 g (0,07 mol.) de chloro-1 méthoxy-2 naphthalaldéhyde-6. Commencer le chauffage et verser 30 ml d'acide chlorhydrique. Porter au reflux pendant 60 h en ajoutant toutes les 12 h 25 ml d'acide chlorhydrique. Laisser refroidir, décantier la phase organique, extraire la phase aqueuse au toluène, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate de sodium, relaver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller $Eb_{15} = 162^{\circ}$. Cristalliser dans l'hexane, microcristaux incolores $F = 53-54^{\circ}$

Analyse : $C_{12}H_{11}ClO$ (206,5)

Calc. % : C 69,73 H 5,32 Cl 17,19

Tr. : 69,75 5,29 17,23

Méthyl-6 β -naphтол (XLV)

Porter au reflux pendant 3 h, 5 g de méthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LIV), 12 g de phosphore rouge, 30 ml d'anhydride acétique et 30 ml d'acide iodhydrique ($D = 1,7$). Filtrer le phosphore rouge sur verre fritté, le laver avec 5 ml d'acide acétique chaud. Reprendre le filtrat avec 75 ml d'acide chlorhydrique

à 50 %. Tiédir 5 mn, laisser refroidir, extraire au chloroforme, laver à l'eau la phase organique, extraire le méthyl-6 β -naphтол avec une solution de potasse à 20 %, puis verser cette solution sur glace + HCl. Essorer le précipité. Recristalliser dans l'hexane, microcristaux incolores $F = 128^\circ$ Littérature (45) $F = 128-129^\circ$

Chloro-1 méthoxy-2 naphталène-6 carboxylate d'éthyle

Dans un ballon de 1 litre muni d'un réfrigérant ascendant introduire : 47 g de l'acide précédent, 100 ml de benzène préalablement séché sur sodium, 50 ml d'éthanol absolu puis 5 g d'acide sulfurique concentré. Porter la solution au reflux de telle façon que l'azéotrope ne distille que très doucement, il faut que la réaction dure pendant 48 h. Ensuite verser sur eau, extraire au benzène, laver la solution benzénique, la neutraliser, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant et distiller. $Eb_{20} = 231^\circ$. Cristallise de l'éthanol en plaquettes brillantes incolores. $F = 126^\circ$. Rdt = 80 %.

Analyse	:	$C_{14}H_{13}ClO_3$	(264,5)
Calc. %	:	C 63,51	H 4,91 Cl 13,42
Tr.	:	63,38	5,08 13,71

Hydrazide de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphталène carboxylique-6 (XXVII)

Porter au reflux pendant trois heures une solution alcoolique de 10 g du chloro-1 méthoxy-2 naphталène-6 carboxylate d'éthyle et de 5 g d'hydrazide hydratée à 98 %. Chasser l'excès d'alcool, l'hydrazide précipite par refroidissement. Recristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. $F = 238^\circ$. Rdt = 85 %

Analyse	:	$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$	(250,5)
Calc. %	:	C 57,48	H 4,39 N 11,17
Tr.	:	57,39	4,32 11,18

Chloro-1 méthoxy-2 naphtoylhydrazone-6 de l'acétophénone

Dissoudre dans 100 ml d'éthanol absolu 11 g (0,05 mol.) d'hydrazide, ajouter 6 g (0,05 mol.) d'acétophénone. Chauffer au reflux 1 h $\frac{1}{2}$. Après refroidissement, essorer. Recristalliser dans l'éthanol. F = 256° . Rdt = 70 %

Analyse : $C_{20}H_{17}ClN_2O_2$ (352,5)
Calc. % : C 68,08 H 4,82 Cl 10,07
Tr. : 68,00 4,81 10,11

N-benzylidène N'-chloro-1 méthoxy-2 naphtoylhydrazine-6

Dissoudre dans 100 ml d'éthanol absolu 11 g (0,05 mol.) d'hydrazide, ajouter 5 g (0,05 mol.) d'aldéhyde benzoïque. Porter au reflux pendant 1 h $\frac{1}{2}$. Laisser refroidir. Essorer le précipité. Recristalliser dans l'éthanol. F = 221°
Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$ (338,5)
Calc. % : C 67,35 H 4,43 Cl 10,48
Tr. : 67,32 4,39 10,41

Phényl-1 (chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6)-4 senicarbazide

Dissoudre dans 100 ml de benzène 11 g (0,05 mol.) d'hydrazide et 5,95 g isocyanate de phényle. Chauffer au bain marie pendant 30 mn., laisser refroidir, essorer, recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux incolores. F = 254°

Analyse : $C_{19}H_{16}ClN_3O_3$ (369,5)
Calc. % : C 61,70 H 4,33 N 11,36
Tr. : 66,63 4,30 11,41

Phényl-1 (chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6)-4 thiosemicarbazide

En employant la même technique que précédemment avec 11 g (0,05 mol.) d'hydrazide et 6,75 g (0,05 mol.) d'isothiocyanate de phényle dissous dans 100 ml de benzène on obtient après recristallisation dans l'éthanol des microcristaux incolores. F = 229°.

Analyse : $C_{19}H_{16}ClN_3O_2S$ (385,5)

Calc. % : C 59,14 H 4,15 S 8,30

Tr. : 59,09 4,11 8,35

N'-(chloro-1 méthoxy-2 naphtoylamino-6)-1 diméthyl-2,5 pyrrole

Porter au reflux 11 g (0,05 mol.) d'hydrazide et 6 g (0,05 mol.) d'acétonylacétone. Recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux beiges. F = 270-272°
Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$ (328,5)

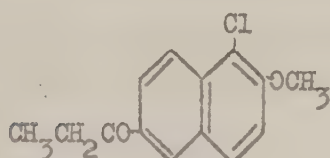
Calc. % : C 65,75 H 5,17 Cl 10,80

Tr. : 65,69 5,15 10,89

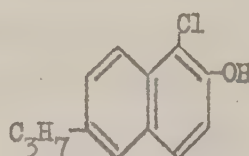
C/ Acylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Outre l'acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène nous avons effectué plusieurs condensations du type FRIEDEL et CRAFT en employant le chlorure de méthylène comme solvant.

Avec le chlorure de propionyle nous avons synthétisé le propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LV) puis par réduction selon CLEMMENSEN le propyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène. Par déméthylation et déchloration simultanées ou séparées nous avons obtenu le propyl-6 β -naphthol décrit par BUU-HOI (46).

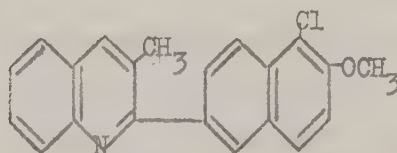


(LV)



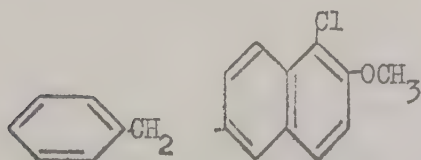
(LVI)

Des dérivés caractéristiques de (LV) et (LVI) ont été synthétisés entre autres, la quinoléine du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LVII).

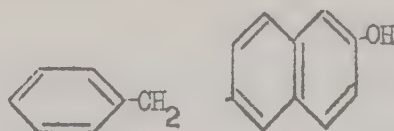


(LVII)

Le benzyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène a été synthétisé par benzoylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène puis par réduction selon CLEMMENSEN. La déméthylation et la déchloration nous ont permis d'obtenir le benzyl-6 β -naphthol (LIX) produit déjà décrit dans la littérature par ARNOLD (35).

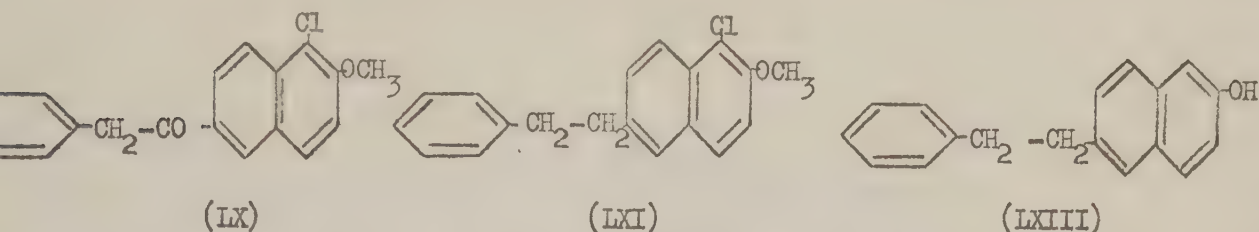


(LVIII)

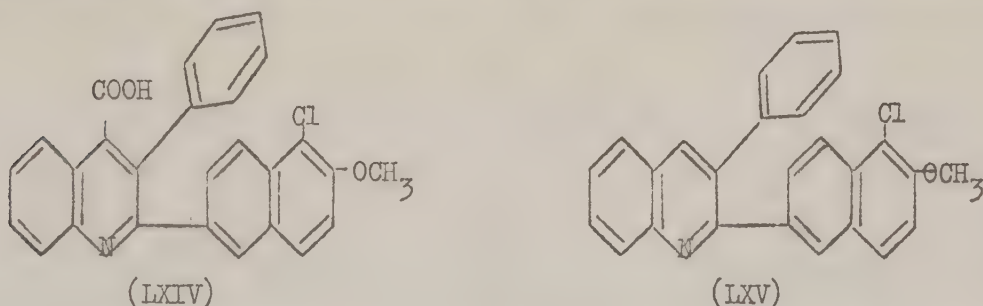


(LIX)

En employant le chlorure de phénacétyle et en opérant dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons obtenu le phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LX), le phényléthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LXI), le phényléthyl-6 chloro-1 β -naphtol (LXII) et enfin le phényléthyl-6 β -naphtol (LXIII) produit déjà décrit dans la littérature (35).



Des dérivés caractéristiques de (LX) et de (LXII) ont été effectués, entre autres l'acide cinchoninique du phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LXIV) et par décarboxylation la quinoléine correspondante (LXV).



L'anhydride succinique a également été condensé sur le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dans le nitrobenzène en présence de chlorure d'aluminium et a donné l'acide β -(chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6) propionique (XXXII).

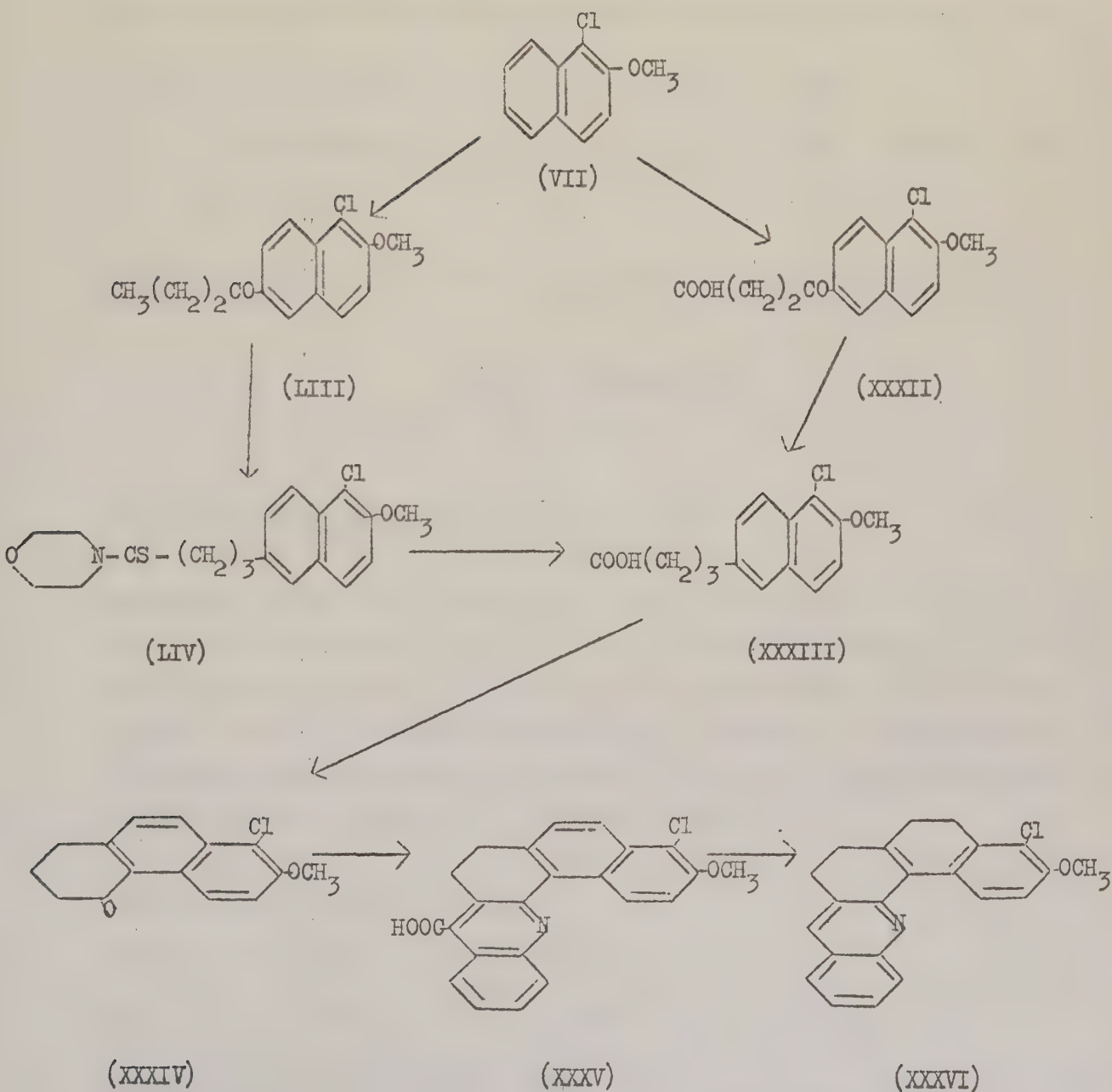
Cet acide est réduit selon CLEMMENSEN en acide γ -(chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6) butyrique (XXXIII) déjà préparé par ROBINSON (34).

(XXXIII) a également été obtenu par hydrolyse du dérivé thiomorpholide du butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LIV) selon la réaction de WILLGERODT (36). Le rendement de cette seconde méthode est inférieur.

(XXXIII) a été cyclisé à l'aide de l'acide polyphosphorique (60) pour donner le chloro-1 méthoxy-2 céto-5 tétrahydro-5, 6, 7, 8 phénanthrène (XXXIV).

Par condensation avec l'isatine en présence de potasse dans l'éthanol selon la réaction de PFITZINGER, l'acide cinchoninique correspondant est obtenu: acide (chloro-1 méthoxy-2) naphto a dihydro-3, 4 acridine-5 carboxylique et par décarboxylation la (chloro-1 méthoxy-2) naphto a dihydro-3,4 acridine-5.

TABLÉAU VI



Le spectre infrarouge du chloro-1 méthoxy-2 céto-5 tétrahydro-5,6,7,8 phénanthène (XXXIV) a été effectué, 1 mg de ce composé a été inclus dans 600 mg de KBr et pastillé. Les bandes pour lesquelles il est possible de faire une attribution sont indiquées dans le Tableau C.

TABLEAU C

C = O non conjugué	1658
C = C aromatiques	1610 - 1596 - 1499
2 sommets adjacents	813

PARTIE EXPERIMENTALE

Propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (LV)

Dissoudre 132,5 g (1 mol.) de chloro-1 méthoxy-2 naphtalène dans 1000 ml de chlorure de méthylène et y ajouter 111 g de chlorure de propionyle fraîchement distillé, puis à 0° en 4 h. 160 g de chlorure d'aluminium anhydre finement pulvérisé. Continuer l'agitation pendant 24 h et traiter de la même façon que pour l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène. $Eb_{10} = 215^{\circ}$. Cristalliser dans l'éthanol microcristaux blanc crème: $F = 132-133^{\circ}$. Rdt = 82 %.

Analyse : $C_{14}H_{13}ClO_2$ (248,5)
Calc. % : C 67,60 H 5,23 Cl 14,28
Tr. : 67,40 5,47 14,29

Un autre essai a été effectué avec le nitrobenzène comme solvant. Rdt = 66 %.

Semicarbazone du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Cristallise de l'éthanol en fines aiguilles incolores. F = 253°.

Analyse : $C_{15}H_{16}ClN_3O_2$ (305,5)
Calc. % : C 58,91 H 5,23 N 13,74
Tr. : 58,80 5,20 13,79

Oxime du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Cristallise de l'éthanol en microcristaux brillants incolores. F = 188-189°.

Analyse : $C_{14}H_{14}ClNO_2$ (263,5)
Calc. % : C 63,75 H 5,31 N 5,31
Tr. : 63,78 5,29 5,35

Dinitro-24 phénylhydrazone du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouges. F = 227-228°.

Analyse : $C_{20}H_{17}ClN_4O_5$ (436,5)
Calc. % : C 54,98 H 3,89 N 14,66
Tr. : 55,05 3,89 14,75

Acide (méthoxy-2 chloro-1 naphtyl-6)-2 méthyl-3 cinchoninique.

Porter au reflux pendant 48 h. 5 g (0,02 mol.) de propionyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dissous dans 20 ml d'éthanol, 3,5 g (0,024 mol.) d'isatine dissous dans 20 ml d'éthanol et une solution aqueuse concentrée de 4,5 g (0,08 mol.) de potasse. Laisser refroidir. Verser et extraire la cétone résiduelle à l'éther, acidifier à l'acide acétique, essorer et recristalliser dans l'acide acétique. Microcristaux jaune crème F = 319°

Analyse : $C_{22}H_{16}ClNO_3$ (377,5)
Calc. % : C 69,93 H 4,23 N 3,70
Tr. : 69,79 4,19 3,78

(méthoxy-2 chloro-1 naphtyl-6)-2 méthyl-3 quinoléine. (LVII)

La décarboxylation de l'acide précédent s'est faite par chauffage puis distillation sous pression réduite, recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux beiges. F = 134°.

Analyse : $C_{21}H_{16}ClNO$ (333,5)
Calc. % : C 75,56 H 4,79 N 4,19
Tr. : 75,48 4,77 4,25

Le picrate cristallise dans l'éthanol en microcristaux jaunes. F = 195°.

Propyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène

Dans un ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant et d'une agitation mécanique verser 60 g de zinc amalgamé (voir la préparation à l'éthyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène) 35 ml d'eau 50 ml de toluène et 35 g (0,14 mol.) de propionyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène. Commencer le chauffage et verser 60 ml d'HCl en quatre ou cinq fois. Porter au reflux jusqu'à disparition du zinc en ajoutant toutes les 12 h. 50 ml d'HCl. Laisser ensuite refroidir, décantier la phase organique, extraire la phase aqueuse au toluène, réunir le solvant, neutraliser au bicarbonate de sodium, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller $Eb_{15} = 187^\circ$. Cristalliser dans l'hexane. Paillettes incolores F = 35°.

Analyse : $C_{14}H_{15}ClO$ (234,5)
Calc. % : C 71,64 H 6,39 Cl 15,13
Tr. : 71,58 6,35 15,18

Propyl-6 chloro-1 β -naphthol (LVI)

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant ascendant introduire 5 g de propyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dissous dans 50 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide bromhydrique à 48 %. Porter au reflux pendant 4 h. Verser sur eau, extraire au chloroforme, neutraliser au bicarbonate, laver à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{12} = 175^\circ$, recristalliser dans l'hexane, Microcristaux incolores. $F = 43 - 44^\circ$

Analyse : $C_{13}H_{13}ClO$ (220,5)

Calc. % : C 70,74 H 5,89 Cl 16,09

Tr. : 70,60 5,92 16,16

Le picrate cristallise de l'éthanol en paillettes orangé - jaune. $F = 81^\circ$

Le phénylurétanne cristallise du benzène en microcristaux incolores $F = 141-142^\circ$.

Analyse : $C_{20}H_{18}ClNO_2$ (339,5)

Calc. % : C 70,69 H 5,30 N 4,12

Tr. : 70,60 5,32 4,15

Propyl-6 β -naphthol

a) à partir du propyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène

Porter au reflux pendant 3 h. 10 g de propyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, 24 g de phosphore rouge, 60 ml d'anhydride acétique et 60 ml d'acide iodhydrique ($D = 1,7$). Traiter ensuite comme pour le méthyl-6 β -naphthol $Eb_{15} = 190-195^\circ$ cristallise de l'éthanol $F = 96-97^\circ$ Littérature (22) $F = 96^\circ$.

Le phénylurétanne cristallise du benzène en fines paillettes incolores $F = 157-158^\circ$.

Analyse : $C_{20}H_{19}NO_2$ (305)

Calc. % : C 78,68 H 6,22 N 4,59

Tr. : 78,65 6,21 4,59

b) à partir du propyl-6 chloro-1 β -naphtol

Porter au reflux pendant 6 h. 10 g de propyl-6 chloro-1 β -naphtol dissous dans 50 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide bromhydrique $d = 1,49$.

Mêmes caractéristiques physiques que précédemment.

Benzoyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène

Il se prépare par la même technique que l'acétyl-6 méthoxy-2 naphtalène avec le chlorure de benzoyle dans le chlorure de méthylène. $Eb_{15} = 265$ cristalliser dans le benzène microcristaux brillants blanc-crème $F = 187^{\circ}$ Rdt = 65 %

Analyse : $C_{18}H_{13}ClO_2$ (296,5)
Calc. % : C 72,84 H 4,38 Cl 11,97
Tr. : 73,26 4,64 12,60

En employant le nitrobenzène comme solvant Rdt = 52 % . 4 % de benzoyl-6 chloro-1 β -naphtol ont été obtenus. Cristallise de la ligroïne en paillettes incolores. $F = 160^{\circ}$

Analyse : $C_{15}H_{11}ClO_2$ (258,5)
Calc. % : C 69,63 H 4,25 Cl 13,73
Tr. : 69,68 4,23 13,78

Oxime du benzoyl-6 chloro-1 β -méthoxynaphtalène

Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. $F = 191-192^{\circ}$

Analyse : $C_{17}H_{12}ClNO_2$ (297,5)
Calc. % : C 68,57 H 4,03 N 4,70
Tr. : 68,48 4,01 4,75

Dinitro-2,4 phénylhydrazone du benzoyl-6 chloro-1 β -méthoxynaphtalène

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux vermillons. F = 287-290°

Analyse : $C_{23}H_{15}ClN_4O_5$ (470,5)

Calc. % : C 58,66 H 3,18 N 13,60

Tr. : 58,65 3,19 13,50

Benzyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (LVIII)

Dans un ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant et d'une agitation mécanique, verser 60 g de zinc amalgamé (voir la préparation à l'éthyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphtalène), 35 ml d'eau, 50 ml de toluène et 41,5 g (0,14 mol.) de benzoyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphtalène. Commencer le chauffage et verser 60 ml d'acide chlorhydrique en quatre fois. Porter au reflux jusqu'à disparition du zinc en ajoutant toutes les douze heures, 50 ml d'acide chlorhydrique, laisser refroidir, décantier la phase organique, extraire la phase aqueuse au toluène, réunir le solvant, neutraliser au bicarbonate de sodium, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. Eb₁₈ = 248°. Cristalliser dans l'hexane. F = 93°

Analyse : $C_{18}H_{15}ClO$ (282,5)

Calc. % : C 76,46 H 5,30

Tr. : 76,40 5,28

Benzyl-6 chloro-1 β -naphtol

Traiter le benzyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène par la même technique que pour obtenir l'éthyl-6 chloro-1 β -naphtol. Cristalliser dans l'hexane en microcristaux incolores. F = 91° Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{17}H_{13}ClO$ (268,5)

Calc. % : C 75,97 H 4,84

Tr. : 75,90 4,81

Le phényluréthane cristallise de la ligroïne en microcristaux brillants incolores. $F = 162-163^{\circ}$

Analyse : $C_{24}H_{18}ClNO_2$ (387,5)
Calc. % : C 74,32 H 4,64 N 3,61
Tr. : 74,35 4,63 3,66

Benzyl-6 β -naphtol (LIX)

Il est obtenu par déméthylation et déchloration dans l'anhydride acétique et l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge (v. technique à la préparation de l'éthyl-6 β -naphtol). Cristallise de l'hexane en microcristaux incolores. $F = 101^{\circ}$. Littérature (35) $F = 100-101^{\circ}$.

Phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LX)

Le même mode opératoire que celui pour la préparation de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène est utilisé en employant le chlorure de phénacétyle et le chlorure de méthylène comme solvant. $Eb_{16} = 276^{\circ}$. Cristalliser dans le benzène $F = 163^{\circ}$ Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{19}H_{15}ClO_2$ (310,5)
Calc. % : C 73,42 H 4,83 Cl 11,43
Tr. : 73,66 4,84 11,46

En employant le nitrobenzène comme solvant Rdt = 50 %, 3 à 5 % de phénacétyl-6 chloro-1 β -naphtol sont obtenus. Cristallise de l'acétate d'éthyle en microcristaux blanc crème. $F = 231^{\circ}$

Analyse : $C_{18}H_{13}ClO_2$ (296,5)
Calc. % : C 72,84 H 4,38 Cl 11,97
Tr. : 72,80 4,36 12,08

La semicarbazone de (LX) cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores
F = 261°

Analyse : $C_{20}H_{18}ClN_3O_2$ (367,5)
Calc. % : C 65,30 H 4,89 N 11,42
Tr. : 65,27 4,80 11,55

L'oxime de (LX) cristallise de l'éthanol en paillettes brillantes incolores
F = 203-204°

Analyse : $C_{19}H_{16}ClNO_2$ (325,5)
Calc. % : C 70,04 H 4,91 N 4,30
Tr. : 69,96 4,95 4,25

La dinitro-2,4 phénylhydrazone cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouges. F = 269-270 °.

Analyse : $C_{25}H_{19}ClN_4O_5$ (498,5)
Calc. % : C 60,18 H 3,81 N 12,83
Tr. : 60,22 3,91 12,78

Acide (chloro-1 méthoxy-2 naphthyl-6)-2 phényl-3 cinchoninique (LXIV)

Porter au reflux pendant 48 h., 6,2 g (0,02 mol.) de phénacétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dissous dans 20 ml d'éthanol, 3,5 g (0,024 mol.) d'isatine dissous dans 20 ml d'éthanol et une solution aqueuse concentrée de 4,5 g (0,08 mol.) de potasse. Traiter ensuite comme pour l'acide (méthoxy-2 chloro-1 naphthyl-6)-2 cinchoninique. Recristalliser dans l'acide acétique. Microcristaux jaunes. F = 210-212°.

Analyse : $C_{28}H_{20}ClNO_3$ (439,5)
Calc. % : C 76,45 H 4,55 N 3,18
Tr. : 76,38 4,50 3,15

(Chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 phényl-3 quinoléino (LXV)

Chauffer l'acide cinchoninique au dessus de son point de fusion puis distiller sous vide. Recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux beiges. F = 149°

Analyse : $C_{27}H_{20}ClON$ (409,5)

Calc. % : C 79,12 H 4,88 N 3,41

Tr. : 79,09 4,82 3,48

Phényléthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (LXI)

En employant le même technique que pour la synthèse de l'éthyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphtalène, mettre en réaction : 60 g de zinc amalgamé, 43,4 g (0,14 mol.) de phényléthyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphtalène dissous dans 50 ml de xylène, 35 ml d'eau et 60 ml d'acide chlorhydrique. Porter au reflux jusqu'à disparition du zinc en ajoutant toutes les 12 h., 50 ml d'acide chlorhydrique, laisser refroidir, décantier la couche organique, extraire la phase aqueuse au xylène, réunir le solvant, neutraliser au bicarbonate de sodium, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. $E_{b_{18}} = 256-258^\circ$. Recristalliser dans l'éthanol. F = 99-100°.

Analyse : $C_{19}H_{17}ClO$ (296,5)

Calc. % : C 76,89 H 5,73 Cl 11,97

Tr. : 76,80 5,75 12,06

Phényléthyl-6 chloro-1 β -naphtol (LXII)

La déméthylation du phényléthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène est effectuée par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique (v. technique à la préparation de l'éthyl-6 chloro-1 β -naphtol). Cristallise de l'hexane en microcristaux incolores. F = 86-87°. Rdt = 85 %.

Analyse : $C_{18}H_{15}ClO$ (282,5)
Calc. % : C 76,46 H 5,30 Cl 12,56
Tr. : 76,40 5,25 12,42

Le phényluréthane cristallise de la ligroïne en microcristaux incolores.
F = 161-162°

Analyse : $C_{25}H_{20}ClNO_2$ (401,5)
Calc. % : C 74,71 H 4,98 N 3,48
Tr. : 74,69 4,92 3,62

Phényléthyl-6 β -naphtol (LXIII)

Le phényléthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène a été déméthylé et déchloré par l'acide iodhydrique et l'anhydride acétique en présence de phosphore rouge (v. technique à l'éthyl-6 β -naphtol) cristallise de l'hexane en microcristaux incolores. F = 151° . Rdt = 75 %. Littérature (35) F = 149-150°.

Acide γ' -(chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6) butyrique (XXXIII)

Il est préparé par 2 méthodes différentes :

- a) à partir du dérivé thiomorpholide du butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LIII)

Butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LIII)

Nous avons utilisé la même technique que pour la préparation de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène avec le chlorure de butyryle et le chlorure de méthylène comme solvant $Eb_{18} = 240^\circ$. Cristallise du benzène en fines aiguilles blanc crème. F = 86-87°. Rdt = 60 %.

Analyse : $C_{15}H_{15}ClO_2$ (262,5)
Calc. % : C 68,57 H 5,71 Cl 13,52
Tr. : 68,50 5,66 13,41

La semicarbazone cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. $F = 227^{\circ}$

Analyse : $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ (319,5)
Calc. % : C 60,09 H 5,63 N 15,14
Tr. : 60,00 5,61 15,21

Dérivé thiomorpholide du butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LIV)

Dans un ballon de 500 ml surmonté d'un réfrigérant et muni d'une agitation mécanique, introduire : 39,5 g (0,15 mol.) de butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, 12 g (0,36 mol.) de soufre en fleur et 25 g (0,28 mol.) de morpholine. Agiter et chauffer à 200° environ, pendant 15 heures, par l'intermédiaire d'un bain métallique (alliage Darcet). Ramener ensuite à la température ordinaire et ajouter 100 ml d'éthanol bouillant. Filtrer à chaud, par refroidissement on observe la formation de cristaux jaunes. Essorer. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaunes. $F = 136^{\circ}$. Rdt = 52 %

Analyse : $C_{19}H_{22}ClNO_2S$ (363,5)
Calc. % : C 62,72 H 6,05 S 8,80
Tr. : 62,69 6,02 9,01

Acide γ (chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6) butyrique (XXXIII)

Dans un ballon de 500 ml surmonté d'un réfrigérant placer 17,3 g (0,05 mol.) du dérivé thiomorpholide, 90 ml d'acide acétique, 12 ml d'acide sulfurique concentré et 20 ml d'eau. Après 6 h. de reflux, laisser refroidir et verser sur eau, récupérer le solide formé, le purifier par digestion dans une solution de soude à 5 %, essorer, reprendre par une solution d'acide chlorhydrique, essorer, laver à l'eau, reprendre par le benzène, neutraliser, sécher, évaporer une partie du solvant et laisser cristalliser.

Cristalliser dans l'éthanol, microcristaux incolores. $F = 138^{\circ}$. Littérature (33) $F = 137^{\circ}$. Rdt = 45 %

Analyse	:	$C_{15}H_{15}ClO_3$	(278,5)
Calc. %	:	C 64,63	H 5,38 Cl 12,74
Tr.	:	64,55	5,40 12,80

b) par réduction de l'acide β -(chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6) propionique (XXXII)

Acide β -(chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6) propionique (XXXII)

Dans un ballon de 2 l muni d'un réfrigérant ascendant, d'une agitation mécanique et d'un thermomètre, introduire : 192 g de méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dissous dans 1000 ml de nitrobenzène sec et 160 g de chlorure d'aluminium pulvérisé. Refroidir à 0° et ajouter en 30 mn 120 g d'anhydride succinique. Conserver à 0° et sous agitation pendant 3 h. Agiter ensuite pendant 48 h. Verser sur glace additionnée d'acide chlorhydrique, décantier et laver deux fois à l'eau la couche organique, entraîner le nitrobenzène à la vapeur d'eau. Reprendre le résidu avec une solution bouillante de soude à 20 %, filtrer à chaud, laisser refroidir, acidifier, essorer, recristalliser dans le méthanol. Microcristaux incolores. F = 156° . Littérature (33) F = 156°

Acide δ -(chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)butyrique (XXXIII)

Dans un ballon de 2 l surmonté d'un réfrigérant ascendant, mettre 58,5 g (0,2 mol.) de l'acide précédent, 96 g de zinc amalgamé, 140 ml d'acide chlorhydrique pur, 60 ml d'eau et 120 ml de xylène. Porter au reflux pendant 72 h en ajoutant 30 ml d'acide chlorhydrique toutes les 6 h par le haut du réfrigérant. La solution revenue à la t. ambiante est décantée, extraire 2 fois la phase aqueuse au benzène. Réunir les phases organiques, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate de sodium, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. Eb₁₅ = 270° . Rdt = 55 %.

(XXXIII) a les mêmes caractéristiques que celui décrit précédemment.

Chloro-1 méthoxy-2 céto-5 tétrahydro-5,6,7,8 phénanthrène (XXXIV)

Cette cyclisation est effectuée en présence d'acide polyphosphorique dans un ballon de Keller de 100 ml muni d'une agitation mécanique et d'un thermomètre. A 12 ml d'acide phosphorique, ajouter par petites portions, et en refroidissant, 15 g d'anhydride phosphorique, chauffer 3 h à 110-120° en agitant. A la fin de ces 3 h., ramener la température à 100°. Ajouter alors 5,5 g d'acide γ -(chloro-1 méthoxy-2 naphtyl)-6 butyrique. Maintenir le mélange à 120° pendant 5 mn environ, en agitant vigoureusement. Ramener la température à 50° et détruire l'acide polyphosphorique par de la glace pilée. Extraire au chlorure de méthylène, laver à l'eau, puis avec une solution de soude à 10 %. Laver trois fois à l'eau. Sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{18} = 230^\circ$. Rdt = 60 %
Cristalliser dans l'éthanol F = 170° . Littérature (33) F = 169-170°.

Oxime du chloro-8 méthoxy-7 céto-4 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène

Porter au reflux pendant 2 h une solution hydroalcoolique de : 2,6 g (0,01 mol.) de chloro-8 méthoxy-7 céto-4 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène, 1,30 g (0,02 mol.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,2 g (0,03 mol.) de soude en pastilles. Après refroidissement, verser sur eau + HCl, essorer, laver le précipité à l'eau. Recristalliser dans éthanol-benzène 1/1. Microcristaux incolores, F = 190-195°. Rdt = 80 %.

Analyse	:	$C_{15}H_{14}ClNO_2$	(275,5)
Calc. %	:	C 65,33	H 5,08 N 5,08
Tr.	:	65,35	5,08 5,13

Acide (chloro-1 méthoxy-2) naphto [a] dihydro-3,4 acridine-5 carboxylique (XXXV)

A 2,6 g (0,01 mol.) de chloro-8 méthoxy-7 céto-4 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène sont dissous dans 20 ml d'éthanol, ajouter 1,8 g (0,012 mol.) d'isatine dissous dans 15 ml d'éthanol. Verser une solution aqueuse concentrée de 1 g de potasse.

Porter 48 h à reflux. Verser sur eau, extraire la cétone résiduelle à l'éther. Acidifier avec l'acide acétique, essorer l'acide cinchoninique. Recristalliser dans l'acide acétique. Microcristaux beige clair. F = 252°. Rdt = 65 %.

Analyse : $C_{23}H_{16}ClNO_3$ (389,5)

Calc. % : N 3,59 Cl 9,11

Tr. : 3,51 9,03

(chloro-1 méthoxy-2) naphtho [a] dihydro-3,4 acridine-5 (XXXVI)

Elle est obtenue par décarboxylation avec un rendement de 80 %. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaune clair. F = 164-165°

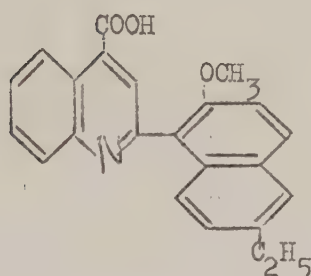
Analyse : $C_{22}H_{16}ClNO$ (345,5)

Calc. % : N 4,05 Cl 10,27

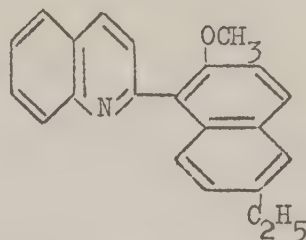
Tr. : 3,98 10,17

D) Acétylation de l'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène

L'acétylation de l'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène nous a conduit à l'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène (LXVI) cette cétone a été caractérisée par des dérivés : l' ω -chloracétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène par action du chlorure de sulfuryle sur (LXVI) nous a conduit par condensation avec la pyridine puis par hydrolyse à l'acide éthyl-6 méthoxy-2 α -naphtoiq. Par réaction de PFITZINGER, l'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène, nous avons obtenu l'acide cinchoninique correspondant (LXVII) et par décarboxylation la (méthoxy-2 éthyl-6 naphthyl-1)-2 quinoléine (LXVIII).



(LXVII)

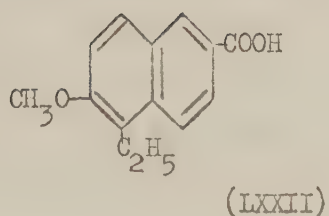


(LXVIII)

L'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène a été réduit selon la méthode de WOLFF-KLISHNER modifiée par HUANG-MINLON (27) nous avons ainsi obtenu le diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (LXIX) et par déméthylation le diéthyl-1,6 β -naphthol (LXX).

Pour confirmer les positions des radicaux éthyl , nous avons acétylé l'éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène (L) et obtenu l'acétyl-6 éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène (LXXI) et par réduction le diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène. (Tableau VII).

Comme pour l'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène, nous avons caractérisé (LXXI) par plusieurs dérivés l' ω -chloracétyl-6 éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène synthétisé à partir de (LXXI) par la même technique que précédemment nous a conduit au dérivé pyridinium et par hydrolyse à l'acide éthyl-5 méthoxy-6 β -naphthoiq (LXXII).



L'Acide cinchoninique (LXXIII) sa décarboxylation pour donner la (méthoxy-2-éthyl-1 naphtyl-6)-2 quinoléine (LXXIV) ont été sunthétisé.

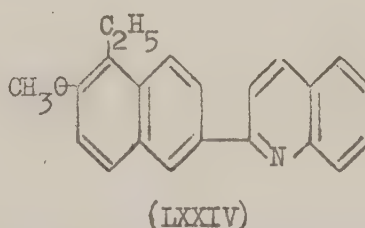
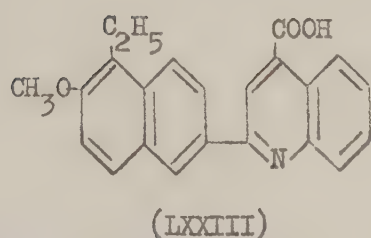
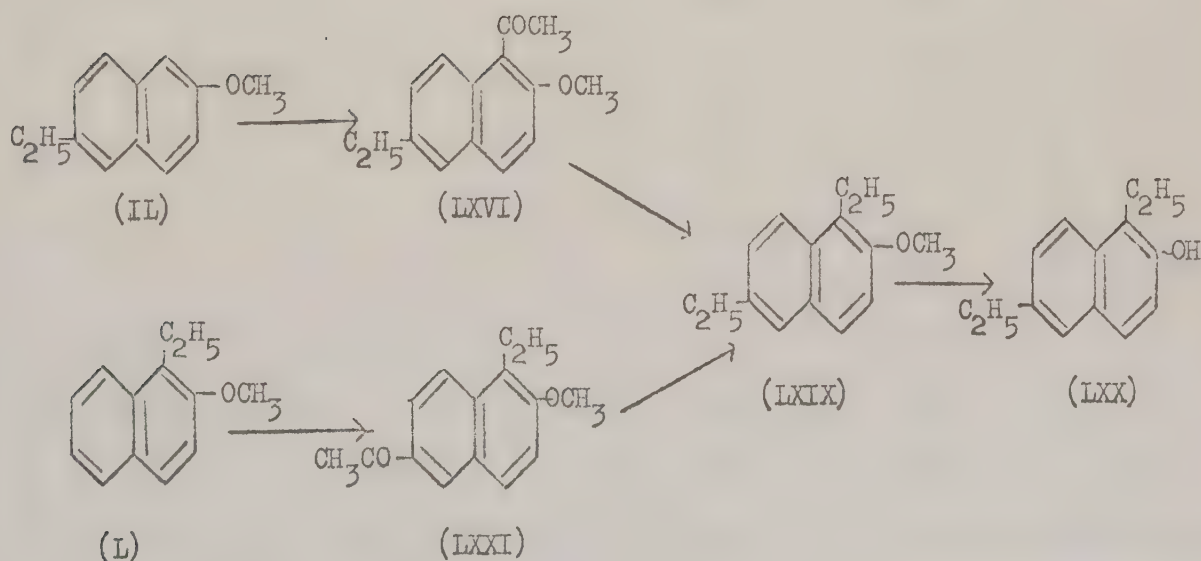


TABLEAU VII



Le spectre infrarouge des trois composés suivants a été effectué :

- acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène (LXVI)
- acétyl-6 éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène (LXXI)
- diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (LXIX)

Les composés (LXVI) et (LXXI) ont été fondus entre lamelles de NaCl et recristallisés. Le composé (LXIX) a été étudié sous deux épaisseurs : 0,04 mm et entre lamelles. Les bandes pour lesquelles il est possible de faire une attribution sont les suivantes :

TABLEAU D

	LXVI	LXXI	LXIX
C = O non conjugué	1680	1660	-
C = C aromatiques.	1625	1619	1628
	1595	1596	1600
	1505	1480	1506
OCH ₃	1260	1270	1260
	1077	1080	1035
1 sommet isolé non substitué . . .	887	891	986
2 sommets adjacents	826	830	825
	817	805	805

PARTIE EXPERIMENTALE

Ethyl-6 méthoxy-2 acétyl-1 naphthalène (LXVI)

Dans un ballon de 2 l à 2 tubulures muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'une agitation mécanique introduire : 93 g d'éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène dissous dans 1000 ml de chlorure de méthylène préalablement séché sur chlorure de calcium, 47 g de chlorure d'acétyle fraîchement distillé. Ajouter ensuite à 0° en 4 heures, 80 g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé. Agiter pendant 24 h puis verser sur eau, extraire au chlorure de méthylène, neutraliser au bicarbonate, laver à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. Eb₁₅ = 204° Rdt = 75 %. Recristalliser dans l'éthanol. F = 66-67°

Analyse : C₁₅H₁₆O₂ (228)
Calc. % : C 78,94 H 7,01
Tr. : 78,86 7,08

Dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'éthyl-6 méthoxy-2 acétyl-1 naphthalène

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouges. F = 280-282°.

Analyse : C₂₁H₂₀N₄O₅ (408)
Calc. % : C 61,76 H 4,90 N 13,72
Tr. : 61,70 4,88 13,75

Semicarbazone de l'éthyl-6 méthoxy-2 acétyl-1 naphthalène

Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 270-271°

Analyse : C₁₆H₁₉N₃O₂ (285)
Calc. % : C 67,36 H 6,66 N 14,73
Tr. : 67,35 6,64 14,76

...

ω -chloracétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène

A une solution de 10 g d'acétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène, ajouter 10 g de chlorure de sulfuryle dans 100 ml de chloroforme séché sur chlorure de calcium, tiédir pendant 1 h, verser sur eau, décantier la phase organique, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate puis relaver à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant sous vide, distiller. $Eb_{18} = 235^\circ$. Recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaunes. $F = 52^\circ$. Rdt = 45 %.

Analyse : $C_{15}H_{15}ClO_2$ (262,5)
Calc. % : C 68,57 H 5,71 Cl 13,52
Tr. : 68,43 5,68 13,63

Dérivé pyridinium du chloracétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène

Porter à l'ébullition pendant quelques instants 26 g (0,1 mol.) d' ω -chloracétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène et 25 g de pyridine. Essorer, laver trois fois à l'acétone. $F = 237^\circ$ microcristaux jaunâtres. Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{20}H_{20}ClNO_2$ (341,5)
Calc. % : C 70,27 H 5,85 N 4,09
Tr. : 70,18 5,89 4,15

Acide éthyl-6 méthoxy-2 α -naphthoïque

Dans un erlenmeyer surmonté d'un tube à condensation, introduire 3,4 g de dérivé pyridinium dissous dans une solution de soude à 15%. Porter 1 h $\frac{1}{2}$ au reflux, filtrer pour éliminer les goudrons formés, refroidir et acidifier à l'acide chlorhydrique. Cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux blanc crème. $F = 197^\circ$ Rdt = 35 %.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_2$ (214)
Calc. % : C 78,50 H 6,54
Tr. : 78,40 6,52

(méthoxy-2 éthyl-6 naphtyl-1)-3 amino-5 thiazol

Porter au reflux pendant 2 h en milieu alcoolique 2,6 g d'ω-chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène et 1,1 g de thiourée. Traiter le mélange par une solution de soude à 30 %. Essorer et recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaune clair. F = 235-240°. Rdt = 45 %.

Analyse : $C_{16}H_{16}ON_2S$ (284)
Calc. % : C 67,60 H 5,63 S 11,26
Tr. : 67,50 5,60 11,35

Acide (méthoxy-2 éthyl-6 naphtyl-1)-2 cinchoninique (LXVII)

Dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant ascendant porter au reflux pendant 72 h : 4,5 g d'acétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène dissous dans 10 ml d'éthanol, 3,2 g d'isatine dissous dans 20 ml d'éthanol et 4,5 g de potasse dissous dans un minimum d'eau. Laisser refroidir. Verser sur eau, essorer, laver le précipité avec un peu d'éther pour enlever la cétone résiduelle, acidifier le précipité à l'acide acétique, essorer, sécher, recristalliser dans l'acide acétique. F = 220-225°.

Analyse : $C_{23}H_{19}NO_3$ (357)
Calc. % : C 77,31 H 5,32 N 3,92
Tr. : 77,25 5,30 3,92

(méthoxy-2 éthyl-6 naphtyl-1)-2 quinoléine (LXVIII)

La quinoléine est obtenue par chauffage au-dessus du point de fusion de l'acide précédent et par distillation sous vide du résidu. Après deux cristallisations dans l'éthanol on obtient des paillettes brillantes crème. F = 91-92°.

Analyse : $C_{22}H_{19}NO$ (313)
Calc. % : C 84,34 H 6,07 N 4,47
Tr. : 84,30 6,08 4,38

Le picrate cristallisé dans l'éthanol donne des microcristaux ocres. F = 172-173°.

Oxime de l'acétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène

Porter au reflux pendant 2 h une solution hydroalcoolique de 22,8 g (0,1 mol.) d'acétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphthalène, 13 g (0,2 mol.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 12 g (0,3 mol.) de soude en pastilles. Après refroidissement verser sur eau légèrement acidulée, essorer, laver à l'eau le précipité, recristalliser dans l'éthanol + eau. Microcristaux incolores. F (inst) = 154-155°. Rdt = 80 %.

Analyse	:	$C_{15}H_{17}NO_2$	(243)	
Calc. %	:	C 74,07	H 6,99	N 5,76
Tr.	:	74,12	7,01	5,71

Diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène (LXIX)

Chauffer à 120° pendant 10 mn 20 g d'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène et 20 g d'hydrazine hydratée dans 150 ml de diéthylèneglycol. Laisser refroidir et ajouter 20 g de potasse en pastilles. Chauffer au reflux pendant environ 1 h $\frac{1}{2}$ en distillant l'eau formée. Refroidir, verser sur eau, acidifier, extraire au benzène, laver à l'eau, au bicarbonate puis à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. Liquide jaune clair. $n_D^{19} = 1,5981$ $Eb_{12} = 171°$. Rdt = 44 %.

Analyse	:	$C_{15}H_{18}O$	(214)	
Calc. %	:	C 84,11	H 8,41	
Tr.	:	84,03	8,45	

Diéthyl-1,6 β -naphtol (LXX)

Porter au reflux pendant 5 heures 5 g de diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène

dissous dans 25 ml d'acide acétique et 15 ml d'acide bromhydrique à 48 % ,
Verser sur eau, filtrer, essorer sur buchner, laver à l'eau jusqu'à neutralité.
Cristalliser dans l'hexane. Microcristaux blanc crème. F = 69°. Rdt = 82 %.

Analyse : $C_{14}H_{16}O$ (200)
Calc. % : C 84,00 H 8,00
Tr. : 83,94 8,04

Phényluréthane (éthanol) F = 161-162°

Analyse : $C_{21}H_{21}NO_2$ (319)
Calc. % : C 78,99 H 6,58 N 4,38
Tr. : 79,05 6,59 4,42

Acétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène (LXXI)

Dans un ballon de 2 l à 2 tubulures muni d'un réfrigérant ascendant surmonté
d'une garde à chlorure de calcium, d'une agitation mécanique, introduire :
93 g d'éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène dissous dans 1000 ml de chlorure de méthylène
préalablement séché sur chlorure de calcium, 47 g de chlorure d'acétyle
fraichement distillé. Ajouter ensuite à 0° en 4 h 80 g de chlorure d'aluminium
pulvérisé. Agiter pendant 24 h puis traiter comme précédemment. Eb₁₅ = 208°.
Cristalliser dans l'éthanol. F = 88°. Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2$ (228)
Calc. % : C 78,94 H 7,01
Tr. : 78,86 7,08

La semicarbazone cristallise de l'éthanol en microcristaux crèmes. F = 267-268°.

Analyse : $C_{16}H_{19}N_3O_2$ (285)
Calc. % : C 67,36 H 6,66 N 14,73
Tr. : 67,30 6,62 14,76

La dinitro-2,4 phénylhydrazone cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouges. $F = 289-291^{\circ}$.

Analyse : $C_{21}H_{20}N_4O_5$ (416)
Calc. % : C 60,57 H 4,80 N 15,38
Tr. : 60,59 4,78 15,44

(ω) -chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène

A une solution de 50 g d'acétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène, ajouter 50 g de chlorure de sulfuryle dans 500 ml de chloroforme séché sur chlorure de calcium. Porter au reflux pendant 1 h. Verser sur eau, décarter la phase organique, laver plusieurs fois à l'eau, au bicarbonate puis à l'eau. Sécher sur chlorure de calcium. Chasser le solvant sous vide, distiller. $Eb_{15} = 240^{\circ}$. Recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaunes. $F = 71-72^{\circ}$. Rdt = 52 %.

Analyse : $C_{15}H_{15}ClO_2$ (262,5)
Calc. % : C 68,57 H 5,71 Cl 13,52
Tr. : 68,49 5,68 13,70

Dérivé pyridinium du chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène

Dans une fiole d'Erlenmeyer surmontée d'un tube à condensation, introduire 26 g (0,1 mol.) de l' ω -chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène et 25 g de pyridine. Porter 30 secondes à l'ébullition. Essorer. Reprendre par l'acétone. Essorer. Répéter trois fois cette opération pour purifier le produit. $F = 245^{\circ}$ Microcristaux légèrement jaune. Rdt = 87 %.

Analyse : $C_{20}H_{20}ClNO_2$ (341,5)
Calc. % : C 70,27 H 5,85 N 4,09
Tr. : 70,22 5,83 4,14

(Ethyl-5 méthoxy-6 naphthyl-2)-3 amino-5 thiazol

Chauffer pendant 2 h en milieu alcoolique 2,6 g d' ω -chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphthalène et 1,1 g de thiourée. Traiter le mélange par une solution sodique à 30 %. Essorer et cristalliser dans l'éthanol. Microcristaux jaune clair. F = 248-249°. Rdt = 35 %.

Analyse : $C_{16}H_{16}N_2OS$ (284)

Calc. % : C 67,60 H 5,63 S 11,26

Tr. : 67,51 5,63 11,28

Acide éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène carboxylique-6

Dans un erlenmeyer surmonté d'un tube à condensation, introduire 3,4 g de dérivé pyridinium dissous dans une solution de soude à 15 %. Porter 1 h $\frac{1}{2}$ au reflux, filtrer pour éliminer les goudrons formés, refroidir et acidifier à l'acide chlorhydrique. Recristalliser dans l'éthanol. Microcristaux incolores. F = 224-226°. Rdt = 40 %.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_3$ (230)

Calc. % : C 73,04 H 6,08

Tr. : 73,01 6,08

Oxime de l'éthyl-1 méthoxy-2 acétyl-6 naphthalène

Porter au reflux pendant 2 h une solution hydroalcoolique de 22,8 g (0,1 mol.) d'éthyl-1 méthoxy-2 acétyl-6 naphthalène, 13 g (0,2 mol.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 12 g (0,3 mol.) de soude en pastilles. Après refroidissement verser sur eau légèrement acidulée, essorer, laver à l'eau le précipité, recristalliser dans la ligroïne microcristaux crème F = 163-164°. Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{15}H_{17}NO_2$ (243)

Calc. % : C 74,07 H 6,99 N 5,76

Tr. : 74,02 6,97 5,73

...

Acide (méthoxy-2 éthyl-1 naphtyl-6)-2 cinchoninique (LXXIII)

Dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant ascendant porter au reflux pendant 72 h : 4,5 g d'acétyl-6 éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène dissous dans 10 ml d'éthanol, 3,2 g d'isatine dissous dans 20 ml d'éthanol et 4,5 g de potasse dissous dans un minimum d'eau. Laisser ensuite refroidir ; verser sur eau, extraire la cétone résiduelle à l'éther, acidifier à l'acide acétique, essorer, sécher, cristalliser dans l'acide acétique. F = 230-235°. Rdt = 60 %.

Analyse : $C_{23}H_{19}NO_3$ (357)

Calc. % : C 77,31 H 5,32 N 3,92

Tr. : 77,27 5,29 3,97

(méthoxy-2 éthyl-1 naphtyl-6)-2 quinoléine (LXXIV)

La quinoléine est obtenue par chauffage de l'acide précédent au-dessus de son point de fusion et par distillation sous vide du résidu. Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient des paillettes crème. F = 145-146°. Rdt = 75 %

Analyse : $C_{22}H_{19}NO$ (313)

Calc. % : C 84,34 H 6,07 N 4,47

Tr. : 84,30 6,08 4,47

Le picrate cristallise de l'éthanol en cristaux orangé. F = 243°

Diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène

La réduction de l'acétyl-6 éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène a été effectué dans les mêmes conditions que lors de la réduction de l'acétyl-1 éthyl-6 méthoxy-2 naphthalène. Les caractéristiques physiques sont les mêmes que celles du diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène décrit précédemment.

C H A P I T R E I I I

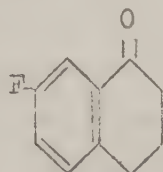
AMINO-6 METHOXY-2 NAPHTALENE

FLUORO-6 METHOXY-2 NAPHTALENE

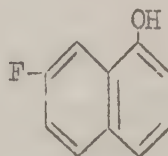
FLUORO-6 β -NAPHTOL

En 1935, SCHIEMANN (38) prépara le premier fluoronaphtol, le fluoro-4 naphtol-1 à partir de la Fluoro-4 naphtylamine-1.

SY (37) synthétisa dans la série de l' α -naphtol un second fluoro-naphtol : le fluoro-7 naphtol-1 (LXXVI) à partir de la fluoro-7 tétralone-1 (LXXV). Mais aucun dérivé fluoré du β -naphtol n'était encore décrit dans la littérature, alors que les dérivés chlorés et bromés étaient mentionnés depuis plusieurs décennies (59).



(LXXV)

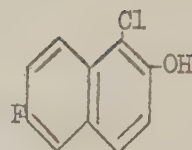
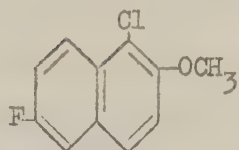
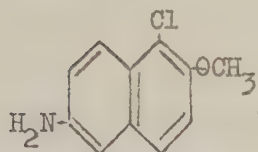
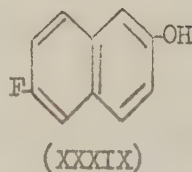
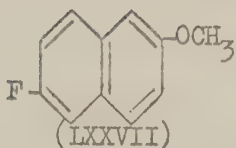
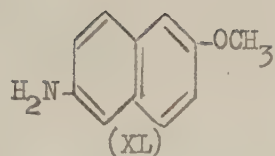


(LXXVI)

Dans le présent chapitre nous avons préparé le fluoro-6 β -naphtol (XXXIX). Deux méthodes sont possibles pour cette synthèse :

- la première consiste à effectuer une réaction de SCHIEMANN (38) sur l'amino-6 méthoxy-2 naphtalène (XL) et à déméthyler le fluoro-6 méthoxy-2 naphtalène (LXXVII) obtenu.
- la seconde à effectuer une semblable réaction de SCHIEMANN mais cette fois sur le chloro-1 amino-6 méthoxy-2 naphtalène (XXXVII) et à déméthyler et déchlorer le chloro-1 fluoro-6 méthoxy-2 naphtalène (XXXVIII) obtenu, ou à déméthyler (XXXVIII) pour obtenir le chloro-1 fluoro-6 β -naphtol (LXXVIII) qui est ensuite déchloré en (XXXIX).

TABEAU VIII



L' amino-6 méthoxy-2 naphtalène (XL) et l' amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (XXXVII) furent synthétisés à partir des acétyl méthoxy naphtalènes correspondants (IV) et (X).

L'acétyl-6 méthoxy-2 naphtalène par action du pentachlorure de phosphore sur son oxime conduit à l'acétylamino-6 méthoxy-2 naphtalène (selon la technique de BECKMANN)(32) ; l'hydrolyse de cet oxime donne le dérivé acétylé de l' amino-6 méthoxy-2 naphtalène.

Ce composé était déjà décrit par ROBINSON (20). Il est toutefois à noter que ROBINSON mentionne qu'il obtiendrait à côté du dérivé acétylé de l' amino-6 méthoxy-2 naphtalène, le dérivé en position 7 (F = 118-123°).

Ensuite, par chauffage du fluoborate de méthoxy-2 naphtalène-6 diazonium, on obtient le fluoro-6 méthoxy-2 naphtalène (LXXVII). La déméthylation de ce composé est effectuée par l'acide bromhydrique en milieu acétique et donne avec un rendement de 65%, le fluoro-6 naphtol-2 (XXXIX).

Nous avons ensuite opéré sur l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (X), de la même manière que pour le dérivé non chloré (IV) et nous avons obtenu le fluoro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (XXXVIII). La déméthylation de (XXXVIII) conduit au chloro-1 fluoro-6 hydroxy-2 naphtalène (LXXVIII) qui, par chauffage avec de l'acide iodhydrique en milieu acétique donne le fluoro-6 β-naphtol (XXXIX). Il est donc possible de supprimer l'atome d'halogène en position 1 sans toucher au second atome d'halogène en 6 (le fluor en l'occurrence).

En outre, le chloro-1 fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène (XXXVIII) a été déchloré et déméthylé directement en utilisant l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge et d'anhydride acétique, (Rdt = 75%).

La synthèse de l'amino-6 méthoxy-2 naphthalène (XL) avait déjà été effectuée par DAVIS (39) par réduction du nitro-6 méthoxy-2 naphthalène. Il obtenait lors de la nitration (NO_3H dans acide acétique) du méthoxy-2 naphthalène à côté du nitro-6 méthoxy-2 naphthalène, du nitro-1 méthoxy-2 naphthalène et du nitro-8 méthoxy-2 naphthalène, (Rdt = 3%).

D'autre part, la nitration du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène dans le chlorobenzène (40) donne les dérivés nitrés en position 6, 8 et 4. Dans l'acide acétique (41) le dérivé en position 6 semble être seul obtenu.

Nous avons étudié les spectres infrarouges des deux composés suivants:

- chloro-1 fluoro-6 β -naphтол (LXXVIII)
- fluoro-6 β -naphтол (XXXIX).

Les composés ont été fondus entre lamelles de NaCl et recristallisés.

Les bandes pour lesquelles il est possible de faire une attribution sont indiquées dans le tableau E.

TABLEAU E

	LXXVIII	XXXIX
OH	3410	3200
C = C aromatiques	1615 1583 1520	1615 1518
1 sommet isolé non substitué	863	876
2 sommets adjacents	800	812

Le spectre R.M.N. du fluoro-6 β -naphtol confirma la formule proposée. Cette détermination a été effectuée sur un spectromètre Varian A-60. Le solvant utilisé est le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques comptés à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence sont exprimés en ppm à + 0,02 ; les mesures ont été effectuées à la fréquence de 60 MC.

PARTIE EXPERIMENTALE

Oxime de l'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène :

Dissoudre dans l'éthanol 200 g (1 mol.) d'acétyl-6 méthoxy-2 naphthalène, 130 g (2 mol.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 120 g (3 mol.) de soude en pastilles dissoutes préalablement dans l'eau. Porter au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, verser sur eau, essorer, laver plusieurs fois à l'eau, cristalliser dans l'éthanol F = 169-170°. Rdt = 90 % Microcristaux incolores (20).

Acétylamino-6 méthoxy-2 naphthalène :

Faire une suspension de 249,5 g d'oxime dans deux litres d'éther anhydre, ajouter 250 g (1,2 mol) de pentachlorure de phosphore. Porter le mélange réactionnel au bain-marie pendant $\frac{1}{2}$ h. Décomposer sur glace. Essorer, laver plusieurs fois à l'eau. Cristalliser dans le benzène l'acétylamino-6 méthoxy-2 naphthalène F = 163°.

Amino-6 méthoxy-2 naphthalène (XL).

Porter au reflux l'acétylamino-6 méthoxy-2 naphthalène dans HCl à 50 % pendant 1h. Diluer la solution. Amener à pH basique. Extraire à l'éther, laver à l'eau, sécher puis chasser le solvant. Reprendre par éthanol + eau F = 139°.

Fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène (LXXVII) :

Dans un ballon à deux tubulures de 2 l. muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et refroidi extérieurement par un bain de glace, introduire 173 g d' amino-6 méthoxy-2 naphthalène et 450 g d'acide fluoborique à 34 %. Ensuite, en maintenant la température entre 0 et 5°, ajouter une solution de 80 g de nitrite de sodium dissous dans 150 ml d'eau. Agiter pendant 30 mn, essorer le fluoborate de méthoxy-2 naphthalène-6 diazonium, le laver trois fois à l'eau glacée puis à l'éther de pétrole, le sécher pendant une nuit. Ensuite, dans un ballon de 2 l. à fond rond muni d'un col de cygne relié à un réfrigérant droit descendant auquel est raccordé un ballon récepteur branché sur une très forte aspiration, introduire le sel de diazonium. Chauffer avec une petite flamme éclairante un point de la surface de la poudre. Dès que la décomposition commence, arrêter le chauffage. Recommencer l'opération à chaque fois que la décomposition s'arrête, jusqu'à ce que tout ait réagi. Dissoudre le fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène dans le chloroforme, laver à l'eau, puis avec une solution de soude à 10 % et de nouveau à l'eau. Sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant et distiller $Eb_{15} = 135-140^\circ$ Cristallise de l'hexane en fines aiguilles incolores $F = 58-59^\circ$ Rdt = 55%.

Analyse : $C_{11}H_9OF$ (176)

Calc. % : C 75,00 H 5,11

Tr. : 75,12 5,20

Fluoro-6 β -naphthol (XXXIX)

Dans un ballon à fond rond, porter au reflux pendant 6 h., 10 g de fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène dissous dans 50 ml d'acide acétique et ajouter 30 ml d'acide bromhydrique à 48 %. Verser sur eau, filtrer sur buchner, dissoudre dans la potasse à 20 %. Filtrer à chaud. Après refroidissement, acidifier par HCl. Essorer. Cristalliser dans l'hexane $F = 117-118^\circ$ Fines aiguilles incolores.

Analyse : $C_{10}H_7OF$ (163)

Calc. % : C 73,61 H 4,29

Tr. : 73,65 4,31

Phényluréthane de (XXXIX) :

Un gramme de (XXXIX) est chauffé au reflux pendant 30 mn. avec 1 g d'isocyanate de phényle et 3 ml de pyridine. Le phényluréthane cristallise par refroidissement. Essorer, cristalliser dans le benzène, paillettes incolores. $F = 173-174^{\circ}$

Analyse : $C_{17}H_{12}O_2NF$ (281)

Calc. % : C 72,59 H 4,27

Tr. : 72,55 4,20

Oxime de 1'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Même technique que pour le dérivé non chloré $F_{inst.} = 192^{\circ}$ (éthanol) Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_2NCl$ (249,5)

Calc. % : C 62,57 H 4,85 N 5,62 Cl 14,21

Tr. : 62,44 4,83 5,36 13,93

Acétylamino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Même technique que pour le dérivé non chloré $F = 166^{\circ}$ (benzène) microcristaux incolores.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_2NCl$ (249,5)

Calc. % : C 62,57 H 4,85 N 5,62 Cl 14,21

Tr. : 62,26 4,74 5,59 14,35

Amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (XXXVII).

F = 118° (éthanol). Identique au dérivé décrit dans la littérature (40) obtenu par réduction du nitro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène, technique que nous avons confirmée.

N-chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6 tétrachlorophthalamide.

Dans un erlenmeyer surmonté d'un réfrigérant ascendant, porter 1 h. au reflux 1 g. d'anhydride tétrachlorophthalique, 1,4 g d' amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène dans 30 ml d'acide acétique pur cristallisable. Laisser ensuite refroidir, essorer, cristalliser dans l'acide acétique F = 345-350°. Microcristaux jaune clairs.

Analyse : $C_{19}H_8NO_3Cl_5$ (475,5)

Calc. % : C 47,94 H 1,68 Cl 36,90

Tr. : 48,00 1,72 36,84

(Chloro-1 méthoxy-2 naphtylamino-6)-2 chloro-3 naphtoquinone-1,4.

Porter au reflux pendant 1 heure, 2 g de dichloro-2,3 naphto-quinone-1,4 dans 20 ml d'éthanol, 2 g d' amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène, 1,5 d'acétate de sodium dans 3 ml d'eau. Essorer, cristalliser dans le benzène. F = 257°.

Analyse : $C_{21}H_{10}NO_3Cl_2$ (394)

Calc. % : C 63,37 H 2,53 Cl 17,82

Tr. : 63,47 2,60 17,78

Fluoro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (XXXVIII)

Même technique que pour (LXXVII) F = 99-100° (hexane) fines aiguilles beige claires, Rdt = 55%.

Analyse : $C_{11}H_8OFCl$ (210,5)

Calc. % : C 62,70 H 3,80

Tr. : 62,48 3,99

Fluoro-6 chloro-1 β -naphtol (LXXVIII).

Porter à ébullition pendant 6 h. 10 g de fluoro-6 chloro-1 β -méthoxy naphthalène, 50 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide bromhydrique à 48 %. Verser sur eau, extraire à l'éther, chasser le solvant, reprendre par la potasse à 20 %, filtrer, acidifier par l'acide chlorhydrique, essorer, cristalliser dans l'hexane, microcristaux incolores $F = 87^\circ$.

Analyse : $C_{10}H_6OFCl$ (196,5)

Calc. % : C 61,06 H 3,05

Tr. : 61,10 3,10

Phényluréthane de (LXXVIII).

microcristaux incolores (benzène) $F = 155-156^\circ$.

Analyse : $C_{17}H_{11}O_2NFCl$ (315,5)

Calc. % : C 64,65 H 3,48

Tr. : 64,71 3,52

Fluoro-5 β -naphtol (XXXIX).

Il est obtenu :

1°/ par déméthylation et déchloration simultanées de (XXXVIII).

Porter au reflux pendant 3 h., 10 g de (XXXVIII), 24 g de phosphore rouge, 60 ml d'anhydride acétique et 60 ml d'acide iodhydrique ($d = 1,7$). Filtrer

le phosphore rouge sur verre fritté, le laver avec 10 ml d'acide acétique chaud. Reprendre le filtrat avec 150 ml d'acide chlorhydrique à 50 %, tiédir 5 minutes, laisser refroidir, extraire au chloroforme, laver à l'eau la phase organique, extraire le fluoro-6 naphtol-2 avec une solution de potasse à 20 %, puis verser cette solution sur glace + HCl. Essorer le précipité.

2°/ par déchloration de (LXXVIII).

Porter au reflux pendant 6 heures, 10 g de (LXXVIII), 60 ml d'acide acétique et 40 ml d'acide iodhydrique ($d = 1,7$). Laisser refroidir, verser sur eau, essorer, reprendre par une solution de potasse à 20 %, filtrer, acidifier, essorer, cristalliser dans l'hexane.

Même caractéristiques que précédemment.

CHAPITRE IV

CHLOROMETHYL, METHYL ET FORMYL CHLORO-1 METHOXY-2 NAPHTALENE

Dans ce chapitre nous étudierons la chlorométhylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

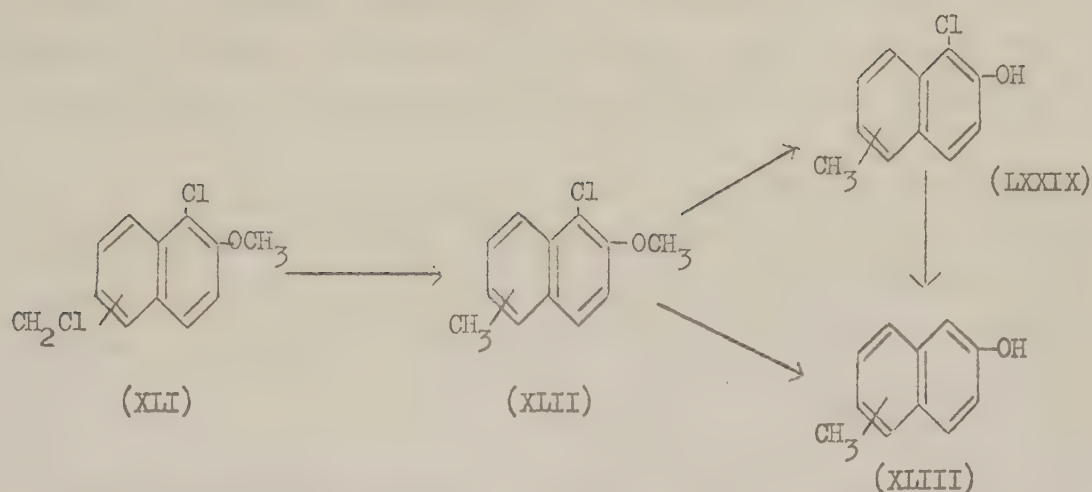
Cette réaction a été effectuée selon la technique qu'ont employée QUELET et PATY (42) pour chlorométyler le bromo-1 méthoxy-2 naphthalène et qui obtinrent le chlorométhyl-6 (?) bromo-1 méthoxy-2 naphthalène (Rdt = 60 %). Ces auteurs s'interrogent sur la position où s'est effectuée la chlorométhylation.

Nous avons tout d'abord effectué la chlorométhylation sur le chloro-1 méthoxy-2 naphthalène.

Malgré de nombreuses modifications de la technique, le rendement en dérivé chlorométhylé ne fut que de 45 %. Cette chlorométhylation s'effectue par l'aldéhyde formique à 30 % en poids et l'acide chlorhydrique gazeux en milieu acétique. Le dérivé chlorométhylé (XLI) a été réduit en méthyl-5 (?) chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLII) (Zn + acide acétique) puis déméthylé et déchloré. Nous avons alors obtenu un méthyl β -naphtol (XLIII), qui aurait dû être le méthyl-6 β -naphtol si la chlorométhylation avait eu lieu en position 6. (Tableau IX).

La déméthylation de (XLII) par l'acide bromhydrique + acide acétique donne le méthyl-5 (?) chloro-1 β -naphtol (LXXIX) qui a pu être déchloré en (XLIII) par l'alliage de Raney (47).

TABLEAU IX



Toutefois ses caractéristiques physiques ne correspondent pas à celles du composé décrit dans la littérature. En outre, le spectre infrarouge nous indique trois sommets adjacents libres. Le produit dont les caractéristiques physiques se rapprocheraient le plus de (XLIII) serait le méthyl-5 β -naphtol (XLV)

Position du		F =	picrate F =
OH	CH ₃		
2	5	104-5 (61)	156
2	6	128-9	138 (5)
2	7	101-2 (58)	-
2	8	70-1 (19)	-

Pour vérifier cette hypothèse une autre synthèse par une voie différente de (XLV) est actuellement en cours dans le laboratoire et fera l'objet d'un prochain travail (61).

Le chlorométhyl-5 (?) méthoxy-2 chloro-1 naphthalène nous a permis par réaction de SOMMELET de synthétiser le chloro-1 méthoxy-2 naphthalénecarboxaldéhyde-5 (?). Nous avons comparé ces différents produits avec le méthyl-6 et le formyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène décrit au chapitre II partie B.

Le spectre infrarouge du méthyl-5 (?) chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLV) et méthyl-5 (?) β -naphthol (XLIII) a été étudié. Les composés ont été fondus entre lamelles de NaCl et recristallisés. Les bandes pour lesquelles il est possible de faire une attribution sont indiquées dans le tableau F.

TABLEAU F

	XLV	XLIII
OH	-	3180
C = C aromatiques	1626 1602 1508	1630 1605 1470
OCH ₃	1276 1075	- -
1 sommet isolé non substitué	-	845
2 sommets adjacents	806	815
3 sommets adjacents	768 750	745 -

PARTIE EXPERIMENTALE

Chloro-1 méthoxy-2 chlorométhyl-5 (?) naphthalène (XLI)

Dans un ballon de 3 l à deux tubulures, muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'une agitation mécanique et d'un tube plongeant jusqu'au fond du récipient, introduire : 192,5 g (1 mol.) de méthoxy-2 chloro-1 naphthalène dissous dans 500 ml d'acide acétique pur cristallisable, 130 g d'aldéhyde formique à 30 % en poids et 500 ml d'acide chlorhydrique pur ($d=1,19$). Chauffer à 60 - 70° au bain marie pendant 6 h en faisant passer un courant sec d'acide chlorhydrique gazeux. Refroidir entre 15 et 20°. Séparer la masse résineuse formée, la dissoudre dans l'éther, laver à l'eau froide puis avec une solution froide de bicarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium. Chasser le solvant. Distiller. $E_{b_{20}} = 190-195^\circ$. Microcristaux brillants blancs légèrement rosés (acétone) $F = 134-136^\circ$

Analyse ; $C_{12}H_{10}Cl_2O$ (241)

Calc. % : C 59,75 H 4,14 Cl 29,46

Tr. : 59,68 4,14 29,72

Méthyl-5 (?) β -naphthol (XLIII)

Il est obtenu de 2 manières différentes :

a) par déchloration du méthyl-5 (?) chloro-1 β -naphthol

Dans un ballon de 2 l à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant, d'un agitateur et d'un thermomètre, introduire : 19,25 g (0,1 mol.) de méthyl-6 chloro-1 β -naphthol, 650 ml de soude à 10 %, 200 ml d'alcool éthylique à 95° et 70 g d'alliage de Rancey (nickel-aluminium 50-50) sont alors ajoutés lentement en maintenant la température vers 70°. Après addition, chauffer au reflux pendant 1 h $\frac{1}{2}$. Refroidir, acidifier à l'acide chlorhydrique, extraire au chlorure de méthylène, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate, puis à l'eau,

sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant sous vide. Cristalliser dans l'éther de pétrole. Microcristaux beiges F = 111-112°. Rdt = 75 % Littérature (61) F = 104-105°.

b) par déméthylation et déchloration du méthyl-5 (?) chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLII)

La technique employée est la même que celle utilisée pour la déméthylation et la déchloration de l'éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène. (voir p. 37) Mêmes caractéristiques physiques que précédemment.

Chloro-1 méthoxy-2 naphthalèncarboxaldéhyde-5 (?)

Dans un ballon de 500 ml à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant et d'une agitation mécanique, introduire 48,2 g (0,2 mol.) de chloro-1 méthoxy-2 chlorométhyl-5 (?) naphthalène, 26,8 g d'hexaméthylènetétramine, 80 ml de chloroforme. Chauffer la solution au bain marie avec agitation pendant deux h. Après refroidissement ajouter 100 ml d'eau et continuer l'agitation pendant 10 mn pour dissoudre le sel quaternaire formé. Séparer la couche aqueuse et introduire celle-ci dans un autre ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant et d'une agitation. Chauffer au bain marie pendant 2 h puis après refroidissement à la température ordinaire ajouter 10 ml d'acide chlorhydrique concentré (d= 1,19) en continuant l'agitation. Chauffer au bain marie pendant 1 h $\frac{1}{2}$. Laisser refroidir, extraire à l'éther, neutraliser, sécher sur sulfate de sodium. Chasser le solvant, distiller. Eb₂₀ = 210° Microcristaux incolores (éthanol) F_{inst} = 143° se sublime à partir de 130°. Rdt = 38 %.

Analyse : C₁₂H₉ClO₂ (220,5)

Calc. % : C 65,30 H 4,08 Cl 16,09

Tr. : 65,25 4,08 16,15

La dinitro-2,4 phénylhydrazone cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouge brique F = 298-302°.

Analyse : $C_{18}H_{13}ClO_5$ (344,5)
Calc. % : C 62,69 H 3,77 Cl 10,30
Tr. : 62,78 3,73 10,18

Chloro-1 méthoxy-2 méthyl-5 (?) naphthalène (XLII)

Dans un ballon de 500 ml à deux tubulures, muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant ascendant, introduire 48,2 g (0,2 mol.) de chloro-1 méthoxy-2 chlorométhyl-6 naphthalène dissous dans 150 ml d'acide acétique pur cristallisable. La solution est agitée et 39,2 g (0,6 at/g) de zinc sont ajoutés par petites portions. Agiter encore la solution pendant 4 h en chauffant au bain-marie. Refroidir et verser sur 300 ml d'eau froide, extraire l'huile formée à l'éther, laver à l'eau puis avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, encore à l'eau et sécher sur sulfate de sodium. Chasser le solvant, distiller. $Eb_{18} = 175^\circ$. $F = 59^\circ$ (éther de pétrole) $Rdt = 55\%$.

Analyse : $C_{12}H_{11}ClO$ (206,5)
Calc. % : C 69,73 H 5,32 Cl 17,19
Tr. : 69,75 5,31 17,25

Méthyl-5 (?) chloro-1 β -naphthol (LXXIX)

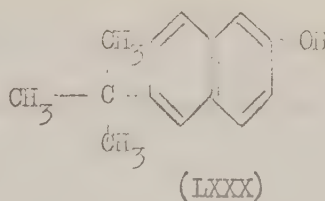
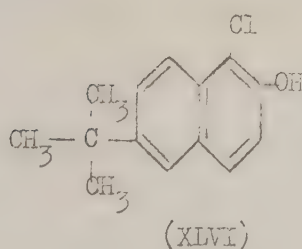
Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant ascendant introduire : 10 g de méthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, 50 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide bromhydrique à 48 %. Porter au reflux la solution pendant 5 h. Au cours du chauffage ajouter 30 ml d'acide bromhydrique. Verser ensuite sur l'eau, extraire au chlorure de méthylène, laver à l'eau neutraliser au bicarbonate, relaver à l'eau sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{18} = 160-165^\circ$. Cristalliser 2 fois dans l'éther de pétrole. Microcristaux blanc crème. $F = 107^\circ$. $Rdt = 70\%$

Analyse : $C_{11}H_9ClO$ (192,5)
Calc. % : C 68,57 H 4,67 Cl 18,44
Tr. : 68,59 4,65 18,50

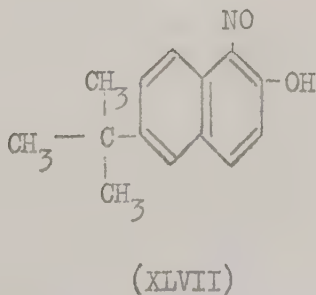
CHAPITRE V

ALKYL HYDROXY-2 NAPHTALENES

Des alkylations ont été effectuées sur le chloro-1 β -naphтол. Par condensation du chlorure de tert.-butyl et en présence de chlorure d'aluminium nous avons obtenu le tert.-butyl-6 chloro-1 β -naphтол (XLVI) déjà synthétisé par BUU-HOI (46). A l'aide de l'alliage de Raney en milieu sodique nous avons obtenu le tert.-butyl-6 β -naphтол (LXXX)



Ce produit avait déjà été obtenu par TSCHITSCHIBABIN (63) avec le tert-butyl-1 β -naphтол, par condensation de l'alcool butylique tertiaire sur le β -naphтол en présence d'acide phosphorique. La position 1 étant libre nous avons préparé le nitroso-1 tert.-butyl-6 β -naphтол (XLVII) composé dont nous avons étudié l'activité vis-à-vis du virus de la fièvre aphteuse (64).



Par condensation du chlorure de benzyle en présence de chlorure de zinc nous n'avons obtenu le benzyl-6 chloro-1 β -naphtol, [la quantité de catalyseur (chlorure de zinc) employée n'a été que de 0,4 mol. pour 1 mol. de naphtol,] mais un mélange de benzyl chloro-1 β -naphtols.

Par la même méthode nous avons obtenu sur le β -naphtol les dérivés benzylés en position 1 : le benzyl-1 β -naphtol, le p-chlorobenzyl-1 β -naphtol le p-fluorobenzyl-1 β -naphtol. Le benzyl-1 β -naphtol était déjà décrit dans la littérature (63) mais les techniques employées n'étaient pas les mêmes et donnaient en général de moins bons rendements.

L'étude du spectre infrarouge du tert.-butyl-6 chloro-1 β -naphtol (XLVI) a été effectué. Le produit a été fondu entre lamelles de NaCl et recristallisé. Les bandes pour lesquelles il a été possible de faire une attribution sont indiquées dans le tableau G

TABLEAU G

OH	3250		
C = C aromatiques	1635	- 1608	- 1513
1 sommet isolé non substitué	864		
2 sommets adjacents	808		

. . .

PARTIE EXPERIMENTALE

Tert.-butyl-6 chloro-1 β -naphtol (XLVI)

Dans un ballon de 3 L à deux tubulures, muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium et d'un agitateur mécanique, introduire : 214,2 g (1,2 mol.) de chloro-1 β -naphtol, 10 g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé et 129,5 g (1,4 mol.) de chlorure de tert.-butyle. Chauffer à 80° avec agitation au bain marie pendant 1 h verser sur glace + HCl. Extraire au chloroforme, neutraliser au bicarbonate, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, chasser le solvant ; distiller. Eb₁₅ = 185°. Cristalliser dans l'éther de pétrole. F = 76°. Rdt = 67 %. Littérature (46) F = 76°.

Tert.-butyl-6 β -naphtol (LXXX)

Dans un ballon de 2 l à deux tubulures muni d'un réfrigérant ascendant, d'un agitateur et d'un thermomètre, introduire 23 g de tert.-butyl-6 chloro-1 β -naphtol, 650 ml d'une solution sodique à 10 % et 200 ml d'alcool éthylique à 95°, 70 g d'alliage de Raney (nickel-aluminium 50-50) sont alors ajoutés par petites portions en maintenant la température vers 70°. Après addition, chauffer au reflux pendant 1 h $\frac{1}{2}$. Refroidir, acidifier à l'acide chlorhydrique, extraire au chlorure de méthylène, laver à l'eau, neutraliser au bicarbonate, puis à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant sous vide. Distiller Eb₁₅ = 185-190°. Cristallise de l'éther de pétrole en fines aiguilles gris clair F = 119°. Rdt = 75-80°. Littérature (63) F = 119-120°.

Tert.-butyl-6 nitroso-1 β -naphtol (XLVII)

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant ascendant, porter à l'ébullition 13 g de tert.-butyl-6 β -naphtol dissous dans 60 ml d'alcool éthylique, 8 g de chlorure de zinc, ajouter ensuite par le haut du réfrigérant 50 g de nitrite de sodium dissous dans 100 ml d'eau. Porter au reflux pendant 1 h $\frac{1}{2}$. Laisser refroidir et abandonner une nuit, filtrer sous vide et laver avec 20 ml d'alcool

éthylrique froid. Mettre en suspension le tert.-butyl-6 nitroso-1 β -naphtolate de zinc dans 100 ml d'eau et ajouter pour décomposer 9 g de NaOH dans 20 ml d'eau, chauffer au bain marie une $\frac{1}{2}$ h, le tert.-butyl-6 nitroso-1 β -naphtolate de sodium vert précipite, essorer et laver avec 20 ml d'eau glacé, sécher à l'air libre. Acidifier ensuite avec 60 ml d'acide chlorhydrique à 20 % tout en maintenant la température à 0°. Essorer le précipité, laver avec 20 ml d'eau glacé et sécher sous vide. Cristalliser dans l'éther de pétrole. Microcristaux jaune orangé. F = 139°.

Analyse : C₁₄H₁₅NO₂ (229)

Calc. % : C 73,36 H 6,55 N 6,11

Tr. : 73,30 6,53 6,15

Chloro-1 benzyl β -naphtol

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, chauffer au reflux pendant 12 h : 59,9 g de chloro-1 β -naphtol, 400 ml de chloroforme séché sur chlorure de calcium, 15 g de chlorure de zinc anhydre finement pulvérisé, 42 g de chlorure de benzyle rectifié. Après refroidissement, verser sur eau la phase liquide, laver avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre ; chasser le solvant, distiller. Eb_{0,5} = 185-190°. Rdt = 45 %.

Chloro-1 p-chlorobenzyl β -naphtol

Dans les mêmes conditions que précédemment porter au reflux pendant 3 h : 59,9 g de chloro-1 β -naphtol, 400 ml de chloroforme séché sur chlorure de calcium, 15 g de chlorure de zinc anhydre finement pulvérisé, 54 g de p-chloro chlorure de benzyle redistillé. Traiter comme précédemment. Eb₁ = 220-225° Rdt = 38 %.

Chloro-1 p-fluorobenzyl β -naphtol

En employant la même technique que pour le chloro-1 benzyl-6 β -naphtol porter au reflux pendant 12 h : 30 g de chloro-1 β -naphtol, 200 g de chloroforme séché sur chlorure de calcium, 8 g de chlorure de zinc anhydre finement pulvérisé, 24 g de p-fluoro chlorure de benzyle redistillé. Traiter comme précédemment. $Eb_{0,4} = 185-187^\circ$. Rdt = 40 %.

Benzyl-1 β -naphtol

Dans un ballon de 1 l muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium porter au reflux pendant 12 h : 47,5 g de β -naphtol, 400 ml de chloroforme séché sur chlorure de calcium, 15 g de chlorure de zinc anhydre finement pulvérisé et 42 g de chlorure de benzyle rectifié. Après refroidissement, verser sur eau, décantier la phase organique, laver à l'eau puis au bicarbonate de sodium enfin à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, chasser le solvant, distiller. $Eb_{15} = 235-240^\circ$ cristalliser dans la ligroïne, ... microcristaux incolores brunissant à l'air $F = 111^\circ$ Rdt = 50 % Littérature (62) $F = 112-113^\circ$.

p-chlorobenzyl-1 β -naphtol

La même technique que précédemment est employée avec le p-chloro chlorure de benzyl. $Eb_{16} = 250-255^\circ$, cristallise de la ligroïne en microcristaux incolores $F = 103-104^\circ$. Rdt = 57 %.

Analyse : $C_{17}H_{13}ClO$ (268,5)

Calc. % : C 75,97 H 4,84 Cl 13,22

Tr. : 75,91 4,85 13,30

p-fluorobenzyl-1 β -naphthol

Eb₁₅ = 233-235° cristallise de la ligroïne en microcristaux incolores.

F = 116-117°. Rdt = 54 %

Analyse : C₁₇H₁₃FO (252)

Calc. % : C 80,95 H 5,15

Tr. : 80,88 5,18

CHAPITRE VI

ESSAIS BIOLOGIQUES

Le dépistage des propriétés antibactériennes et antifongiques de ces produits a été effectué selon les méthodes classiques (14) d'étude de la bactériostase et de la fongostase, de la bactéricidie et de la fongocidie.

a) L'étude du pouvoir bactériostatique et fongostatique a été réalisée par la méthode des dilutions en série en milieu liquide (milieu ordinaire pour les bactéries - milieu de SABOUREAU pour les champignons). Les dilutions de produits ont été effectuées de deux en deux. Les suspensions bactériennes utilisées étaient constituées de cultures de 24 heures en bouillon, diluées à 1 p. 1.000 (les cultures de Brucella étaient âgées de 72 heures). Les suspensions de champignons étaient constituées à partir de culture de 5 jours, en milieu de SABOUREAU dilué à 1 p. 1.000.

b) L'étude des propriétés bactéricides et fongicides a été effectuée en utilisant la technique d'épreuve de bactéricidie dans le temps que nous avons coutume d'utiliser au laboratoire. Dans cette technique, les différentes dilutions de l'antiseptique mises en contact de la suspension microbienne à étudier sont l'objet d'une sub-culture 24 heures après l'ensemencement microbien sur bouillon ou gelose ordinaire en ce qui concerne les bactéries ; sur bouillon ou gelose SABOUREAU en ce qui concerne les champignons.

Les composés ont été étudiés sur les germes suivants :

- staphylococcus aureus 209 P
- pseudomonas
- salmonella enteritidis
- escherichia Coli O₂

Des composés étudiés nous ne mentionnerons ici que les plus intéressants (l'ensemble de ces travaux sera publié ultérieurement, M. SY, Ch. PILET et M. NIEL, Chim. Thérapeutique) :

- tétrachloro-1,1,3,4 céto-2 dihydro-1,2 naphtalène
- acide chloro-1 méthoxy-2 naphtalène carboxylique-6
- acétyl-6 chloro-1 β -naphtol
- chlorhydrate de l' amino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène
- benzyl-1 β -naphtol
- p-chlorobenzyl-1 β -naphtol
- p-fluorobenzyl-1 β -naphtol



CONCLUSION

Lorsque le méthoxy-2 naphthalène ne comporte dans sa molécule aucun autre substituant, nous avons confirmé que les sommets les plus réactifs de la molécule étaient le 1 et le 6 et que la nature du solvant déterminait l'orientation. En outre, lors de l'acétylation dans le solvant orientant en position 6, l'on obtient à côté de l'acétyl-6, de l'acétyl-8 et du diacétyl-1,6 méthoxy-2 naphthalène.

Si le sommet 1 est occupé par un halogène (chlore dans le présent travail), le produit principal de l'acétylation est le dérivé acétylé en position-6, dans ce cas aucun autre dérivé n'est obtenu. Si l'on utilise le chlorure de méthylène comme solvant les rendements en produit final sont supérieurs à ceux obtenus avec le nitrobenzène.

De nombreux dérivés de l'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène ont été préparés : l'aino-6 le fluoro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène, ce dernier composé nous conduisant au fluoro-6 β -naphtol.

Si l'acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène s'effectue en position 6, il ne semble pas en être de même lors de la chlorométhylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène qui donne un dérivé en position 5. En effet après déchloration et déméthylation on obtient un composé qui doit être le méthyl-5 β -naphtol. Nous poursuivrons cette étude en synthétisant le méthyl-6 β -naphtol par une autre voie.

En résumé, les positions les plus réactives du β -méthoxy naphthalène semblent être 1, 6, 8 et même 5.

Toutefois de récents travaux de NORMANT (65) indiquent qu'il est possible d'obtenir le butyl-3 méthoxy-2 naphthalène en utilisant un solvant tel que l'hexaméthylphosphorotriamide ou hexamétopol (HMPT) qui est un solvant aprotique de constante diélectrique élevé dont les propriétés solvatantes sont utilisées pour dissoudre les métaux alcalins et préparer des ions radicaux. Le méthyl-3 β -méthoxynaphtalène sera une matière première intéressante pour la synthèse de dialkyl-1, 3 et 3, 6 (?) β -naphtol.

LISTE DES CORPS NOUVEAUX

- éthyl-1 méthoxy-2 naphthalène (L)
- oxine de 1'acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- éthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LI)
- acétyl-6 chloro-1 β -naphtol
- éthyl-6 chloro-1 β -naphtol (XIII)
- phényluréthane de 1'éthyl-6 chloro-1 β -naphtol (LI)
- cinnamoyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XIV)
- acide (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 cinchoninique (XV)
- (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 quinoléine (XVI)
- acide (méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 bromo-6 cinchoninique
- méthoxy-6 chloro-5 naphtyl-2)-2 bromo-6 quinoléine
- méthoxy-5 chloro-6 naphtyl-2)-2 indole (XVII)
- chloro-1 méthoxy-2 naphtylacétothiomorpholide-6 (XVIII)
- acide chloro-1 méthoxy-2 naphtylacétique-6 (XIX)
- ω -chloracétyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène (XX)
- μ -chloropyridilium acétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXV)
- (chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 quinoxaline (XXIII)
- (chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 pyrimidazole (XXIV)
- (chloro-8 méthoxy-7 naphtyl-2)-4 amino-2 thiazole (XXI)
- N-morpholinoacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXII)
- acide chloro-1 hydroxy-2 naphthalène carboxylique-6
- chlorure de 1'acide méthoxy-2 chloro-1 naphthalène carboxylique-6 (LII)
- N,N - diéthyl chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6
- N,N - dibutyl chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6
- N- (α -pyridyl) chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6
- N-[N-morpholine)-propyl] chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6
- N- (p-méthoxyphényl) chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6
- N- (α -naphtyl) chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6
- chloro-1 méthoxy-2 naphtamide-6 (XXVIII)
- chloro-1 méthoxy-2 naphtonitrile-6 (XXIX)
- semicarbazone du chloro-1 méthoxy-2 naphthalénecarboxaldéhyde-6

- méthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XLIV)
- chloro-1 méthoxy-2 naphthalène-6 carboxylate d'éthyle
- hydrazide de l'acide chloro-1 méthoxy-2 naphthalèncarboxylique-6 (XXVII)
- chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6 hydrazone de l'acétophénone
- N-benzylidène N'-chloro-1 naphtoylhydrazine-6
- phényl-1 (chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6)-4 semicarbazide
- phényl-1 (chloro-1 méthoxy-2 naphtoyl-6)-4 thiosemicarbazide
- N-(chloro-1 méthoxy-2 naphtoylamino-6)-1 diméthyl-2,5 pyrrole
- propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LV)
- semicarbazone du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- oxime du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- dinitro-2,4 phénylhydrazone du propionyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- acide (méthoxy-2 chloro-1 naphtyl-6)-2 méthyl-3 cinchoninique
- (méthoxy-2 chloro-1 naphtyl-6)-2 méthyl-3 quinoléine (LVII)
- propyl-6 méthoxy-2 chloro-1 naphthalène
- propyl-6 chloro-1 β -naphtol (LVI)
- picrate du propyl-6 chloro-1 β -naphtol
- phényluréthanne du propyl-6 chloro-1 β -naphtol
- phényluréthanne du propyl-6 β -naphtol
- benzoyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- benzoyl-6 chloro-1 β -naphtol
- oxime du benzoyl-6 chloro-1 β -méthoxynaphthalène
- dinitro-2,4 phénylhydrazone du benzoyl-6 chloro-1 β -méthoxynaphthalène
- benzyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LVIII)
- benzyl-6 chloro-1 β -naphtol
- phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LX)
- phénacétyl-6 chloro-1 β -naphtol
- semicarbazone du phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- oxime du phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- dinitro-2,4 phénylhydrazone du phénacétyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène
- acide (chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 phényl-3 cinchoninique (LXIV)
- (chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6)-2 phényl-3 quinoléine (LXV)
- phényléthyl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (LXI)
- phényléthyl-6 chloro-1 β -naphtol (LXII)

- phényluréthane du phényléthyl-6 chloro-1 β -naphtol
- butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (LIII)
- semicarbazone du butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène
- dérivé thiomorpholide du butyryl-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène (LIV)

- oxime du chloro-8 méthoxy-7 céto-4 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène
- acide (chloro-1 méthoxy-2) naphto [a] dihydro-3,4 acridine-5 carboxylique
- (chloro-1 méthoxy-2) naphto [a] dihydro-3,4 acridine-5 (XXXVI)
- éthyl-6 méthoxy-2 acétyl-1 naphtalène (LXVI)
- dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'éthyl-6 méthoxy-2 acétyl-1 naphtalène
- semicarbazone de l'éthyl-6 méthoxy-2 acétyl-1 naphtalène
- ω -chloracétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphtalène
- dérivé pyridinium du chloracétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphtalène
- acide éthyl-6 méthoxy-2 α -naphtoïque (LXXII)
- (méthoxy-2 éthyl-6 naphtyl-1)-3 amino-5 thiazol
- acide (méthoxy-2 éthyl-6 naphtyl-1)-2 cinchoninique (LXVII)
- (méthoxy-2 éthyl-6 naphtyl-1)-2 quinoléine (LXVIII)
- oxime de l'acétyl-1 méthoxy-2 éthyl-6 naphtalène
- diéthyl-1,6 méthoxy-2 naphtalène (LXIX)
- diéthyl-1,6 β -naphtol (LXX)
- acétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphtalène (LXXI)
- semicarbazone de l'acétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphtalène
- dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'acétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphtalène
- ω -chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphtalène
- dérivé pyridinium du chloracétyl-6 méthoxy-2 éthyl-1 naphtalène
- (éthyl-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-3 amino-5 thiazol
- acide éthyl-1 méthoxy-2 naphtalène carboxylique-6
- oxime de l'éthyl-1 méthoxy-2 acétyl-6 naphtalène
- acide (méthoxy-2 éthyl-1 naphtyl-6)-2 cinchoninique (LXXIII)
- (méthoxy-2 éthyl-1 naphtyl-6)-2 quinoléine (LXXIV)
- fluoro-6 méthoxy-2 naphtalène (LXXVII)
- fluoro-6 β -naphtol (XXXIX)
- phényluréthane du fluoro-6 β -naphtol
- acétylamino-6 chloro-1 méthoxy-2 naphtalène

- N-chloro-1 méthoxy-2 naphtyl-6 tétrachlorophthalamide
- (chloro-1 méthoxy-2 naphtylamino-6)-2 chloro-3 naphtoquinone-1,4
- fluoro-6 chloro-1 méthoxy-2 naphthalène (XXXVIII)
- fluoro-6 chloro-1 β -naphtol (LXXVIII)
- phényluréthane du fluoro-6 chloro-1 β -naphtol
- chloro-1 méthoxy-2 chlorométhyl-5 (?) naphthalène (XI)*
- chloro-1 méthoxy-2 méthyl-5 (?) naphthalène (XLII)*
- méthyl-5 (?) chloro-1 β -naphtol *
- méthyl-5 (?) β -naphtol *
- chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxaldéhyde-5 (?) *
- dinitro-2,4 phenylhydrazone du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène carboxal-
déhyde-5 (?) *
- tert. -butyl-6 nitroso-1 β -naphtol (XLVII)
- p-chlorobenzyl-1 β -naphtol
- p-fluorobenzyl-1 β -naphtol

* Les analyses centésimales de ces composés correspondent à leur formule brut, seule la position des substituants n'est pas encore déterminée avec précision.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) L. SCHAEFFER, Ber. 1869, 2, 90 : Ann. , 1869, 152, 279 : J. pr. Chem., 1869, (1), 106, 449.
- (2) K.E. SCHULZE, Ann. , 1884-1885 227, 143.
- (3) G.T. MORGAN et A.E.J. PETTET, J. Soc. Chem. Ind. , 1935, 54, 19 T.
- (4) G. AGDE et E. KAHLES, Oel u Kohle, 1944, 40, 1.
- (5) André PARANT (thèse) LILLE, 1947 - "Recherches sur les phénols du goudron".
- (6) M. SY et G. LEJEUNE, Chin. et Ind. , 1957, 78, 619
- (7) W. STAEDTEL, Ber. 1881, 14, 898 et Ann. , 1883, 217, 24 et 40.
- (8) C. MARCHETTI, Gazz. , 1879, 2, 544.
- (9) E. GILDENBISTER et F. HOFFMANN, Die ätherischen Ole, 1928, 3ème Ed. Miltitz bei Leipzig, Vol. I, page 624.
- (10) J. SOLEIL, Prod. Pharm. , 1966, 21, 6 et 103
- (11) H.F. BASSIMIOS, S.M. MAKAR et A.Y. SALEM, Bull. Soc. Chin. , 1954, 72.
- (12) R.B. GIRDLER, P.H. GORE et J.A. HOSKINS, J. Chem. Soc. , 1966, 181. Voir également P.H. GORE, Friedel-Crafts and Related Reactions, ed. G.A. OLAH, Interscience Publishers Inc. , NEW-YORK, 1964, vol. 3.
- (13) L. GATTERMANN, R. EHRHARDT et H. MAISCH, Ber. , 1890, 23, 1199.
- (14) C.R. NOLLER et R. ADAMS, J. Amer. Chem. Soc. , 1924, 46, 1889 ; M.L. KHORANA et S.Y. PANDIT, Indian J. Chem. ; 1963, 1, 489.
- (15) L. ROUSSET, Bull. Soc. Chin. , 1896, (3), 15, 633.
- (16) K. FRIES et K. SCHIMMEL-SCHMIDT, Ber. , 1925, 58, 2835.
- (17) Voir à ce sujet P.H. GORE, Chem. Rev. , 1955, 55, 229.
- (18) R.R. GALLE, J. Gen. Ch. U.S.S.R., 1938, 8, 402 et Chem. abstr. 1938, 32, 7910.
- (19) R.D. HAWORTH et G. SHELDRIK, J. Chem. Soc. , 1934, 864.
- (20) R. ROBINSON et H.N. RYDON, J. Chem. Soc. , 1939, 1399.

- (21) N.P. BUU-HOI et D. LAVIT, J. Org. Chem. , 1957, 22, 912
- (22) N.P. BUU-HOI, D. LAVIT et J. COLLARD, Croat. Chem. Acta, 1957, 29, 291.
- (23) R. ROBINSON et J. WILLENZ, J. Chem. Soc. , 1941, 393.
- (24) K. Dziewonski et M. OTTO, Bull. Intern. Acad. Pol. , 4, 1935, 201.
- (25) N.P. BUU-HOI, Rec. Trav. Chin. PAYS-BAS, 1954, 73, 197.
- (26) Th. ZINCKE, Ber. , 1888, 21, 3540.
- (27) HUANG-MINLON, J. Amer. Chem. Soc. , 1946, 68, 2487. Voir à ce sujet Org. Réactions 1948, 4, 385.
- (28) E CLEMMENSEN, Ber. 46, 1837. Voir à ce sujet Org. Réactions 1942, 4, 155.
- (29) G. LEVY, Compt. Rend. Acad. Sci. , 1936, 202, 1679.
- (30) voir à ce sujet, N.P. BUU-HOI et M. SY, Bull. Soc. Chin. , 1958, 40, 4617
- (31) W. PFITZINGER, J. prakt. Chem. , 1888 (2), 38, 40 et 1897, 56, 293, voir également N.P. BUU-HOI et M. SY, J. Org. Chem. , 1956, 21, 136.
- (32) E. BECKMANN, Ber. , 1886, 19, 988
- (33) R. ROBINSON et THOMSON, J. Chem. Soc. , 1938, 2900.
- (34) R. ROBINSON et KOEBNER, J. Chem. Soc. , 1941, 393.
- (35) A.M. SELIGMAN et A.M. RUTENBURG, J. Am. Chem. Soc. , 1950, 72, 3214.
- (36) C. WILLGERODT, Ber. 1887, 20, 2467, 1888, 21 534. Voir à ce sujet Org. Réactions 1946, 3, 83
- (37) Voir M. SY et G.A. THIAULT, Bull. Soc. Chin. , 1965, 1308.
- (38) G. SCHIEMANN, J. prakt. Chem. , 1935, 143, 18 ; G. BALZ et G. SCHIEMANN, Ber, 1927, 60, 1186.
- (39) W.A. DAVIS, Proc. Chem. Soc. , 1896, 12, 231 ; Chem. News, 1896, 74, 302 ; P. RUGGLI et E. BURCKHARDT, Helv. Chem. Acta, 1940, 23, 445.
- (40) C.I.B.A. , Brev. Fr. , 1947, 950, 172.
- (41) P.M. JAMES et D. WOODROCK, J. Chem. Soc. , 1953, 2089.
- (42) R. QUELET et M. PATY, Bull. Soc. Chem. , 1942, (5), 2, 58.

- (43) K. DZIEWONSKI et WASZKOWSKI, Bull. Intern. Acad. Pologne, A, 1929, 604.
- (44) M. SOMMELET Compt. Rend. 1937, 205, 56. Voir à ce sujet Org. Réactions 1954, 8, 197.
- (45) K. DZIEWONSKI et J. SCHOENOWNA et T. WALDMANN, Ber. , 1925, 58, 1211.
- (46) N.P. BUU-HOI, H. LE BIHAN, F. BINON, P. MALEYRAN, J. Org. Chem. , 1953, 18, 4.
- (47) N.P. BUU-HOI, M. SY et M. NIEL, Compt. Rend. Acad. Sci. , 1960.
- (48) P.T. CLEVE, Ber, 1888, 21, 891.
- (49) TH. ZINCKE, Ber, 1888, 21, 3378.
- (50) J. POLLAK, E. GEHAUNER-FULNEGG, E. BLUMENSTOCK-HALWARD, Monatsh., 1928, 49, 187, 201.
- (51) H.E. ARMSTRONG, E.C. ROSSITER, Proc. Chem. Soc. , 1889, 5, 71 ; Chem. News, 59, 225.
- (52) H. FRANZEN, G. STAUBLE, J. Pr. Ch. , 1921, (2), 103, 369.
- (53) I.S. IOFFE, S.G. KUSNETZOW, Ch. Ztbl, 1936, 1, 2825, C.A. 1936, 7111.
- (54) G.T. MORGAN, F.H. BURSTALL, J. Chem. Soc. , 1928, 3260.
- (55) H. FRANZEN, G. STAUBLE, J. Pr. Ch. , 1921, (2), 103, 377.
- (56) W. ANTENRIETH, Ber. 1897, 30, 2369.
- (57) E. FROMM et H. ECKARD, Ber, 1923, 56, 951.
- (58) R.N. SHREVE, J.H. LUX, Ind. Eng. Ch. Ind. Ed. 35, 1943, 306
- (59) ELSEVIER'S Encyclopedia of org. chen. , Ed. F. Radt, NEW-YORK, série III, Vol. 12 B, 1950 p. 1470
- (60) Org. Synth. Coll. Vol. 3 p. 798.
- (61) M. SY, M. NIEL et J. OIRY, résultats non encore publiés
- (62) M.S. KHARASCH, J. PORSCHE, J. Org. Chem. , 1, 265
- (63) A.E. TSCHITSCHIBABIN, Bull. Soc. Chim. (5) 2, 515, 1935
- (64) J. VERGE, R. FERRANDO, N.P. BUU-HOI, Mme L. DHENNIN, M. SY et L. DHENNIN, Compt. Rend. 1960, 250, 3541.
- (65) H. NORMANT et al. Compt. Rend. , 1964, 258, 3502 ; Bull. Soc. Chim. 1965 3441.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 2
CHAPITRE I : Préparation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène	p. 20
CHAPITRE II: Acylations	p. 23
A) Acétylation du méthoxy-2 naphthalène	p. 23
B) Acétylation du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène	p. 28
C) Acylations du chloro-1 méthoxy-2 naphthalène	p. 52
D) Acétylation d'alkyl-6 méthoxy-2 naphthalène	p. 69
CHAPITRE III : Aminoc-6 méthoxy-2 naphthalène, fluoro-6 méthoxy-2 naphthalène et fluoro-6 β -naphtol	p. 80
CHAPITRE IV : Chlorométhyl, méthyl et formyl chloro-1 méthoxy-2 naphthalène	p. 89
CHAPITRE V : Alkyl hydroxy-2 naphthalènes	p. 95
CHAPITRE VI : Essais biologiques	p. 101
CONCLUSION	p. 103
LISTE DES CORPS NOUVEAUX	p. 105
BIBLIOGRAPHIE	p. 109

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Données récentes de chimiothérapie antivirale

Vu et approuvé :

Paris, le 5 Septembre 1966

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc. ZAMANSKY

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE

